

Raport w sprawie usunięcia świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie

- **DOTATATE+90Y w rozpoznaniach ICD-10: C17, C17.2, C17.8, C17.9, C18, C18.1, C20, C25, C25.4, C34.9, C74.0, C75.9, C80, C74.1, C73**
- **DOTATATE+177Lu w rozpoznaniach ICD-10: C17.9, C18.0, C20, C25.4, C34.9, C74.0, C74.1, C75.9, C80**
- **DOTATATE+ 90Y/177Lu w rozpoznaniu ICD-10: C17, C20, C26, C73, C74.0, C75.9**

Raport skrócony



Agencja Oceny Technologii Medycznych

Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia

AOTM- DS-431-18-2013

Warszawa, 16 październik 2013 r.

1. Spis treści

1.	Spis treści.....	2
2.	Wykaz skrótów	3
3.	Informacja dotycząca zlecenia MZ.....	5
4.	Problem decyzyjny	6
4.1.	Przedmiot i historia wniosku.....	6
4.2.	Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji.....	7
4.3.	Problem zdrowotny	8
4.4.	Oceniana technologia medyczna.....	16
4.4.1.	Charakterystyka procedury.....	16
4.4.2.	Rekomendacje kliniczne	18
4.4.3.	Rekomendacje finansowe	19
4.4.1.	Dostępność i stan finansowania w Polsce	20
4.5.	Alternatywne technologie medyczne.....	24
4.5.1.	Alternatywne interwencje rekomendowane we wnioskowanym wskazaniu	24
4.5.2.	Aktualna praktyka kliniczna we wnioskowanym wskazaniu	30
4.5.3.	Aktualny stan finansowania w Polsce.....	32
4.5.4.	Wybór komparatora	33
5.	Ocena efektywności klinicznej i praktycznej	34
5.1.	Badania włączone do analizy klinicznej.....	34
5.2.	Wyniki skuteczności klinicznej	43
5.3.	Bezpieczeństwo	50
5.4.	Wyniki skuteczności praktycznej	52
5.5.	Odnalezione przeglądy systematyczne	53
5.6.	Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie	54
5.7.	Ograniczenia oceny i wnioski analityków.....	54
6.	Opinia NFZ.....	56
7.	Opinia ekspertów klinicznych.....	57
8.	Kluczowe informacje i wnioski	59
9.	Piśmiennictwo	65
10.	Załączniki	68

2. Wykaz skrótów

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych,
CR (ang. Complete response) - odpowiedź całkowita;
CTC AE (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events)
DKI – deklaracja konfliktu interesów,
DOTA - Chelator zwiększający stabilność kompleksu
DTPA -Chelator zwiększający stabilność kompleksu (Diethylenetriamine Pentaacetic Acid)
EFS (ang. event-free survival) - przeżycie wolne od zdarzeń
ENETS -Europejskie Stowarzyszenie Guzów Neuroendokrynnych (European Neuroendocrine Tumor Society)
ESMO – ang. *European Society for Medical Oncology*
FDA - Agencja ds. Żywności i Leków w USA (*Food and Drug Administration*),
GEP -Guzy neuroendokrynne żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors)
MR (ang. minor response) - odpowiedź minimalna;
N – liczba pacjentów w badaniu,
n – liczba pacjentów w grupie,
NANEST -Północno-Amerykańskie Stowarzyszenie Guzów Neuroendokrynnych (North American Neuroendocrine Tumor Society)
NCCN-Narodowy Program Zwalczenia Chorób Nowotworowych (National Comprehensive Cancer Network)
nd – nie dotyczy,
NTS – ang. *Neuroendocrine Tumour Society*,
OBKI – oświadczenie o braku konfliktu interesów,
OS (ang. overall survival) - przeżywalność całkowita
p – wartość p,
PD (ang. progression disease) – progresja choroby
PFS (ang. progression-free survival)- przeżycie bez progresji
PR - (*ang. Partial response*) Częściowa odpowiedź na leczenie
PR (ang. Partial Response) - odpowiedź częściowa;
PRRT - (*ang. peptide receptor radionuclide radiotherapy*) peptydowa receptorowa terapia radioizotopowa
PSGN – Polska Sieć Guzów Neuroendokrynnych
PSGN-Polska Sieć Guzów Neuroendokrynnych
PUO – Polska Unia Onkologii
RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. *Randomised control trial*),
RD – różnica ryzyk (ang. *Risk difference*),
RECIST(ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
RK AOTM – Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych
Rozporządzenie – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (DZ.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773),
SST –Somatostatyna,
SSTA- analogi somatostatyny,
SSTR - receptory dla somatostatyny (4,7,10-tetraazacyclododecane - 1,4,7,10-tetraacetic acid),
SWOG (ang. Southwest Oncology Group)
TtP (ang. time to progression) - czas do wystąpienia progresji choroby
URPL –Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,
Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2008 Nr 164 poz. 1027 z późn. Zm.),
Ustawa refundacyjna – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. Zm.),
WHO (ang. World Health Organization)
WLR – wykaz leków refundowanych,
Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę.

Zakres wyłączenia jawności: dane

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: bd

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

3. Informacja dotycząca zlecenia MZ

Data pisma zlecającego Ministra Zdrowia: **8 sierpnia 2013 r.**

Znak pisma Ministra Zdrowia: **MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13**

Data wpłynięcia do AOTM zlecenia Ministra Zdrowia: **9 sierpnia 2013 r.**

Zasadność usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (na podstawie art. 31 e Ustawy o świadczeniach obejmujących podanie:

- schematu DOTATATE+90Y w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; w zakresie kodów ICD-10: C17, C17.8, C17.9, C18, C20, C25, C25.4, C34.9, C74.0, C75.9, C80, C74.1, C73,
 - schematu DOTATATE+177Lu w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; w zakresie kodów ICD-10: C17.9, C18.0, C20, C25.4, C34.9, C74.0, C75.9, C80.
-

Data pisma zlecającego Ministra Zdrowia: **15 października 2013 r.**

Znak pisma Ministra Zdrowia: **MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13**

Data wpłynięcia do AOTM zlecenia Ministra Zdrowia: **15 października 2013 r.**

Zasadność usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (na podstawie art. 31 e Ustawy o świadczeniach obejmujących podanie:

- DOTATATE+ 90Y/177Lu we wskazaniu określonym kodami ICD-10: C17, C20, C26, C73, C74.0, C75.9
 - DOTATATE+177Lu we wskazaniu określonym kodami ICD-10: C80, C74.1
 - DOTATATE+ 90Y we wskazaniu określonym kodami ICD-10: C17.2, C18.1
-

Identyfikacja świadczenia następuje poprzez:

- program chemioterapii niestandardowej
-

Wnioskodawca (pierwotny): bd

Producenci znakowanych izotopowo analogów somatostatyny:

NCBJ Ośrodek Radioizotopów POLATOM

Producenci analogów somatostatyny

oktreotyd

Sandostatin, Sandostatin LAR - Novartis Pharma GmbH;

Siroctid - CHEMI S.p.A.

Lanreotyd

Somatuline, Somatuline AUTOGEL- Ipsen Pharma

4. Problem decyzyjny

4.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 8 sierpnia 2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13 (data wpływu do AOTM 9 sierpnia 2013 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie zasadności usunięcia bądź zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego:

- podanie schematu DOTATATE+90Y w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; w zakresie kodów ICD-10: C17, C17.8, C17.9, C18, C20, C25, C25.4, C34.9, C74.0, C75.9, C80, C74.1, C73,
- podanie schematu DOTATATE+177Lu w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; w zakresie kodów ICD-10: C17.9, C18.0, C20, C25.4, C34.9, C74.0, C75.9, C80.

W dniu 15 października 2013 roku wpłynęło do Agencji zlecenie Ministra Zdrowia (znak: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13) z art. 31e dotyczące oceny zasadności usunięcia bądź zmiany poziomu lub sposobu finansowania min. świadczenia gwarantowanego:

- DOTATATE+ 90Y/177Lu we wskazaniu określonym kodami ICD-10: C17, C20, C26, C73, C74.0, C75.9,
- DOTATATE+177Lu we wskazaniu określonym kodami ICD-10: C80, C74.1,
- DOTATATE+ 90Y we wskazaniu określonym kodami ICD-10: C17.2, C18.1.

Ponieważ powyższe zlecenia w zakresie oceny ww. technologii dotyczą oceny w tym samym trybie z art. 31e oraz odnoszą się do analogicznych wskazań zdecydowano o przygotowaniu łącznego raportu. Powyższe postępowanie umożliwi analizę wszystkich dedykowanych dla wnioskowanej technologii wskazań oraz umożliwi racjonalne wykorzystanie zasobów Agencji.

Zgodnie z ustaleniami Ministerstwa Zdrowia (znak pisma MZ-PLA-460-19199-3/DJ/13) dotyczącymi przeprowadzenia skróconej oceny świadczeń medycznych zawartych w przedmiotowym zleceniu przygotowano raport skrócony, zawierający analizę efektywności klinicznej i poszerzoną analizę bezpieczeństwa, przegląd rekomendacji klinicznych oraz refundacyjnych, raport uzupełniono o opinie ekspertów klinicznych a także dane NFZ.

Niniejsze opracowanie częściowo oparto o treść wcześniej raportu skróconego nr AOTM-DS-430-08-2011 wykonanego w związku z oceną zasadności finansowania świadczenia „Zastosowanie znakowanych radioizotopowo peptydów w leczeniu chorych na nieoperacyjne guzy neuroendokrynne” przygotowanego na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z art. 31c Ustawy o świadczeniach w sprawie zakwalifikowania świadczenia, jako świadczenia gwarantowanego. W niniejszym opracowaniu wykorzystano także raport Analiza Problemu Decyzyjnego firmy HTA Consulting przygotowany na zlecenie Narodowego Centrum Badań Jądrowych, Ośrodek Radioizotopów POLATOM pt. „Zastosowanie somatostatyny w terapii nieoperacyjnych guzów pochodzenia neuroendokrynnego o różnym umiejscowieniu”. Niniejszy raport został przygotowany na prośbę AOTM, w związku z realizacją zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-12509-64/GB/11) z art. 31 e ust.2 Ustawy o świadczeniach dotyczące zasadności usunięcia lub zmiany sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej; „zastosowanie schematu DOTATATE + 90Y w rozpoznaniach ICD10: C17, C25, C75.9, C80.

W trakcie prac analitycznych wystąpiono do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o dane dotyczące aktualnego stanu finansowania świadczeń w ocenianej populacji chorych. W dniu 3 października 2013 roku otrzymano odpowiedź.

Zwrócono się także do Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej i chirurgii onkologicznej oraz do ekspertów klinicznych, zidentyfikowanych przez analityków AOTM, jako

posiadających doświadczenie w stosowaniu ocenianej interwencji, z prośbą o opinię w sprawie zasadności objęcia finansowaniem wnioskowanego świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych oraz dodatkowe dane, dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w ocenianych wskazaniach. Merytorycznej odpowiedzi udzieliło 2 na 7 ekspertów poproszonych o opinię.

4.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji

Świadczenie opieki zdrowotnej „Zastosowanie znakowanych radioizotopowo peptydów w leczeniu chorych na nieoperacyjne guzy neuroendokrynne” było przedmiotem oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych.

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń z użyciem znakowanych izotopowo okterotydu i landreotydu

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Guzy neuroendokrynne		
<p>Stanowisko RP nr 72/2013 (20.05.2013 r.) w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Zastosowanie znakowanych radioizotopowo peptydów w leczeniu chorych na nieoperacyjne guzy neuroendokrynne” jako świadczenia gwarantowanego</p> <p>RP nr 52/2013 (20.05.2013 r.) w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „zastosowanie znakowanych radioizotopowo peptydów w leczeniu chorych na nieoperacyjne guzy neuroendokrynne”, jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Zastosowanie znakowanych radioizotopowo peptydów w leczeniu chorych na nieoperacyjne guzy neuroendokrynne” jako świadczenia gwarantowanego w zakresie ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych zastosowania znakowanych radioizotopowo peptydów w leczeniu chorych na nieoperacyjne guzy neuroendokrynne u chorych z wysoką ekspresją receptora dla somatostatyny, potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym, w ramach leczenia szpitalnego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dane z piśmiennictwa (Bushnell 2003, Filice 2012) wskazują, że odpowiedź na leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny w subpopulacji chorych z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi, wykazującymi ekspresją receptora dla SST, odnotowywana jest w 30 do 70% przypadków, w znaczącym klinicznie odsetku przypadków uzyskuje się też stagnację choroby. Zdaniem Rady, w ślad za rekomendacjami PSGN, wskazaniem do leczenia znakowanymi radioizotopowo analogami SST powinna być wysoka ekspresja receptora dla SST potwierdzona w badaniu scyntygraficznym (III klasa gromadzenia, bądź klasa IV w przypadku zmian zlokalizowanych w wątrobie). W Polsce, dostępne komercyjnie SSTA są poddawane znakowaniu za pomocą nuklidów: 90Y, 177Lu w Instytucie Energii</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „zastosowanie znakowanych radioizotopowo peptydów w leczeniu chorych na nieoperacyjne guzy neuroendokrynne”, jako świadczenia gwarantowanego do realizacji w zakresie ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Jednocześnie Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „zastosowanie znakowanych radioizotopowo peptydów w leczeniu chorych na nieoperacyjne guzy neuroendokrynne”, jako świadczenia gwarantowanego do realizacji w ramach leczenia szpitalnego, u chorych z wysoką ekspresją receptora dla somatostatyny, potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Zgodnie z rekomendacjami Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnych (PSGN), wskazaniem do leczenia znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny powinna być wysoka ekspresja receptora dla SST potwierdzona w badaniu scyntygraficznym (III klasa gromadzenia, bądź klasa IV w przypadku zmian zlokalizowanych w wątrobie). Dostępnymi w Polsce znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny są 90Y-DOTATATE (90Y-DOTA,Tyr3] oktreatat) oraz 177Lu-DOTATATE ([177Lu-DOTA,Tyr3] oktreatat) produkowane przez Instytut</p>

	Atomowej POLATOM w Świerku. Dostępność krajowej technologii znakowania radioizotopowego przyczynia się do racjonalizacji kosztów leczenia, alternatywę stanowiłoby leczenie za granicą.	Energii Atomowej POLATOM w Świerku. Dostępność krajowej technologii znakowania radioizotopowego przyczynia się do racjonalizacji kosztów leczenia, którego alternatywę stanowiłoby leczenie zagranicą.
--	---	--

4.3. Problem zdrowotny

W opisie niniejszego problemu zdrowotnego wykorzystano informacje zgromadzone w trakcie wcześniejszej oceny zasadności stosowania znakowanych radioizotopowo peptydów w leczeniu chorych na nieoperacyjne guzy neuroendokrynne [Zal.4 oraz Zal.5 – opis problemu zdrowotnego] uzupełniony o dane dotyczące wskazań nie ujętych w raporcie.

Przedmiotem zlecenia są schematy leczenia: DOTA TATE + 90Y, DOTA TATE + 177 Lu w rozpoczynaniach w zakresie kodów: ICD-10 wymienionych poniższej tabeli.

Tabela 3. Rozpoznanie wg ICD-10 stanowiące przedmiot zleceń dotyczących oceny zasadności finansowania DOTATATE 90Y; DOTATATE 177Lu.

DOTA TATE+90Y		DOTA TATE+177Lu		DOTA TATE+90Y/177Lu	
ICD-10	rozpoznanie	ICD-10	rozpoznanie	ICD-10	rozpoznanie
C17	Jelito cienkie, nieokreślone			C17	Jelito cienkie, nieokreślone
C17.2	Jelito kręte				
C17.8	Zmiana przekraczająca granice jelita cienkiego				
C17.9	Jelito cienkie, nieokreślone	C17.9	Jelito cienkie, nieokreślone		
C18	Okreźnica nieokreślona	C18	Okreźnica nieokreślona		
C18.1	Wyrostek robaczkowy				
C20	Nowotwór złośliwy odbytnicy	C20	Nowotwór złośliwy odbytnicy	C20	Nowotwór złośliwy odbytnicy
C25	Trzustka, nieokreślona			C26	Część układu trawiennego niedokładnie określona
C25.4	Część wewnątrzwydzielnicza trzustki	C25.4	Część wewnątrzwydzielnicza trzustki		
C34.9	Oskrzele lub płuco, nieokreślone	C34.9	Oskrzele lub płuco, nieokreślone		
C73	Nowotwór złośliwy tarczycy			C73	Nowotwór złośliwy tarczycy
C74.0	Kora nadnerczy	C74.0	Kora nadnerczy	C74.0	Kora nadnerczy
C74.1	Rdzeń nadnerczy	C74.1	Rdzeń nadnerczy		
C75.9	Gruzoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony	C75.9	Gruzoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony	C75.9	Gruzoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony
C80	Nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia	C80	Nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia		

Guzy neuroendokrynne (NET; ang. *neuroendocrine tumors*) są rzadkimi, wolno rosnącymi nowotworami, wywodzącymi się z gruczołów wewnętrznego wydzielania z grup komórek endokrynych obecnych wewnątrz tkanek gruczołowych oraz z komórek z rozproszonego układu endokrynnego. Do tej grupy min. zaliczane są nowotwory wywodzące się z wewnątrzwydzielniczej tkanki trzustki, przysadki i nadnerczy, komórek tarczycy wydzielających kalcytoninę (rak rdzeniasty).

W większości przypadków są to nowotwory złośliwe, najczęściej dające przerzuty do wątroby i węzłów chłonnych, jeszcze przed wystąpieniem objawów klinicznych. Cechą charakterystyczną tej grupy nowotworów jest zdolność do syntezy, magazynowania i uwalniania hormonów i amin biogennych, których nadprodukcja wiąże się z występowaniem charakterystycznych objawów klinicznych, jak również ekspresja specyficznych białek receptorowych na powierzchni błony komórkowej, co pomaga w lokalizacji i leczeniu guzów. Guzy NET histologicznie charakteryzują się markerami komórek endokrynych: chromograniną (Cg), synaptofizyną (SYN) oraz neuro-sygnalizacyjną elastazą (NSE).

Nowotwory NET występują najczęściej w: układzie pokarmowym, oddechowym, moczowo-płciowym oraz w gruczole piersiowym. Poszczególne guzy różnią się między sobą produkcją różnych substancji, obecnością lub brakiem czynności hormonalnej, objawami klinicznymi, właściwościami histopatologicznymi, przebiegiem klinicznym i rokowaniem (*Kos-Kudła 2004, Bodei 2009, Bolanowski 2009, Vinik 2004, Szczebłowska 2004*).

Najliczniejszą grupę guzów neuroendokrynych stanowią guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (ang. *gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*, GEP-NET), które stanowią 70% wszystkich guzów NET i 2% wszystkich nowotworów przewodu pokarmowego. GEP NET mogą być czynne (w ok. 50% przypadków) lub nieczynne hormonalnie. Mogą występować pojedynczo lub w przebiegu zespołów mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej. W Tabeli przedstawiono najważniejsze cechy GEP-NET (*Vinik 2004, Szczebłowska 2004*). Pozostałe 39% guzów NET występuje w układzie oddechowym (27% guzów NET) oraz innych tkankach endokrynych np. układzie moczowym, płciowym oraz gruczole piersiowym.

Tabela 4. Cechy charakterystyczne GEP NET

Guzy GEP NET
<ul style="list-style-type: none"> • nowotwory występujące rzadko, wolnorosnące (miesiące, lata), • zwykle małe o średnicy <1 cm, dobrze zróżnicowane, • w większości złośliwe, • przerzuty zazwyczaj przed wystąpieniem objawów klinicznych, przy średnicy guza >2cm często przez lata bez objawów klinicznych, • objawy choroby niecharakterystyczne, z możliwością pomyłek diagnostycznych • do ostatecznego rozpoznania konieczne jest wykonanie dodatkowych, skomplikowanych badań laboratoryjnych i obrazowych.

WHO zaproponowała w 2010 r. następującą klasyfikację histopatologiczną guzów NET, która pozwala na dokładny podział guzów ze względu na: umiejscowienie ogniska pierwotnego i złośliwość guza. Klasyfikacja WHO opiera się na następujących cechach:

- morfologicznych kryteriach narządowych,
- stopniu histologicznej dojrzałości (*G, grading*),
- stopniu klinicznego zaawansowania (*S, staging*),
- stopniu kliniczno-patologicznego zaawansowania (TNM) (*Rindi 2010*).

Dojrzałość histologiczna oceniana jest w oparciu o kryteria morfologiczne oraz aktywność proliferacyjną i mitotyczną zgodnie ze schematem opracowanym przez Europejskie Stowarzyszenie Guzów Neuroendokrynych (ENETS). Stopień dojrzałości histologicznej uzależniony jest od aktywności mitotycznej oraz aktywności proliferacyjnej komórek guza (Tabela 5. Kryteria oceny stopnia dojrzałości histologicznej GEP NET Stopień dojrzałości histologicznej. Aktywność mitotyczna [na 10 HPF]. Aktywność proliferacyjna – Ki67 [%].). Aktywność mitotyczną ocenia się przez badanie mikroskopowe, polegające na zliczeniu podziału w 10 dużych polach widzenia (10 HPF, high power field), pod 400-krotnym powiększeniem. Aktywność proliferacyjna obliczana jest jako odsetek

komórek wykazujących ekspresję immunohistochemiczną MIB1 (anty Ki-67) liczoną na 2 000 zbadanych komórek guza (Bolanowski 2008)¹.

Tabela 5. Kryteria oceny stopnia dojrzałości histologicznej GEP NET Stopień dojrzałości histologicznej. Aktywność mitotyczna [na 10 HPF]. Aktywność proliferacyjna – Ki67 [%].

Stopień dojrzałości histologicznej	Aktywność mitotyczna [na 10 HPF]	Aktywność proliferacyjna – Ki67 [%]
G1	<2	≤2
G2	2–20	3–20
G3	>20	>20

Stopień kliniczno-patologicznego zaawansowania (TNM) opisuje wielkość ogniska pierwotnego (T – *tumor*), przerzutowanie do węzłów chłonnych (N – *nodules*) oraz do odległych narządów (M – *metastasis*). Do każdej z liter dodawana jest cyfra, która wskazuje na wielkość i/lub stopień zaawansowania. Pod uwagę bierze się także rodzaj metody diagnostycznej, jaką wykorzystano do oceny stopnia zaawansowania zmian. Wyróżnia się metody kliniczne (c – *clinical*) oraz potwierdzenie w badaniu histopatologicznym (p – *pathological*). Ze względu na duże różnice w rozwoju guzów w różnych tkankach i narządach skala ta rozwijana jest zależnie od umiejscowienia nowotworu. Podstawową klasyfikację nowotworów w skali TNM przedstawiono poniżej (Tabela)².

Tabela 6. Stopień kliniczno-patologicznego zaawansowania (TNM)

Wielkość guza pierwotnego (T)		Przerzuty w węzłach chłonnych (N)		Przerzuty odległe (narządowe) (M)	
TX	nie można ocenić ogniska pierwotnego	NX	nie można ocenić przerzutów w węzłach chłonnych	MX	nie można ocenić
T0	brak dowodów na istnienie guza pierwotnego			M0	brak odległych przerzutów
Tis	rak <i>in situ</i> , brak przerzutów	N0	węzły chłonne bez przerzutów.	M1	obecność odległych przerzutów
T1-T4	kolejne stopnie rozwoju pierwotnego ogniska nowotworu	N1-4	przerzuty do węzłów chłonnych (oceniama liczba i obszar zajętych węzłów)		

Stopień klinicznego zaawansowania (S, *staging*) nawiązuje do skali TNM, na podstawie której wyróżnia się 5 stopni zaawansowania guza, gdzie:

- stopień 0 – rak *in situ* bez przerzutów,
- stopień I-III – każdy kolejny stopień wskazuje coraz bardziej zaawansowaną chorobę, ocenia się: wielkość guza, przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych i narządów,
- stopień IV – odległe przerzuty w innych narządach.

Kryteria dla każdego ze stopni różnią się zależnie od typu i umiejscowienia nowotworu.

Na podstawie powyższych kryteriów WHO przedstawiło podział guzów GEP NET na guzy neuroendokrynne NET G1 i G2 oraz raki neuroendokrynne – NEC, a także raki o mieszanym utkaniu gruczołowo-neuroendokrynnym (MANEC) oraz zmiany przerostowe i przednowotworowe⁶.

² Cancer Staging - National Cancer Institute. <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/detection/staging> (30.7.2012).

Patogeneza

Guzy neuroendokryne (NET) stanowią heterogenną grupę nowotworów, która wywodzi się z gruczołów wewnętrznego wydzielania (przysadka, przytarczyce, rdzeń nadnercza) z grup komórek endokrynych obecnych wewnątrz tkanek gruczołowych (komórki C tarczycy, wyspy trzustkowe) oraz z komórek endokrynych rozproszonych wśród komórek egzokrynych przewodu pokarmowego (DES), układu oddechowego i moczowo-płciowego.

Epidemiologia

NET są rzadkimi nowotworami, których diagnostyka jest często problematyczna. Według polskich wytycznych leczenia guzów NET, zapadalność na te nowotwory wynosi obecnie 3 przypadki na 100 tys. osób rocznie, i wykazuje tendencję wzrostową. Wzrost ten jest tłumaczony przede wszystkim coraz lepszymi i bardziej dostępnymi metodami diagnostycznymi (*Kos-Kudła 2006*). Zachorowalność na guzy NET płuc i oskrzeli szacuje się na 1,35/100 tys. osób na rok, co stanowi ok. 1-2% wszystkich nowotworów płuc. Guzy częściej występują w prawym płucu, przy czym prawie 70% zmian znajduje się w oskrzelach głównych (*Oberg 2010*).

Obecnie brak spójnych danych na temat ogólnego występowania guzów NET w Europie. Badania przeprowadzone w latach 1993-2004 (opisujące 2030 pacjentów z guzami NET) na populacji norweskiej, wskazują, że zapadalność na guzy NET dla mężczyzn i kobiet wynosi: 3,5/100 tys. osób/rok oraz 3/100 tys. osób/rok. W innych badaniach epidemiologicznych dotyczących państw europejskich raportowano zachorowalność na poziomie 0,5-2,8/100 tys. osób/rok, zależnie od liczebności próby w badaniu, kraju lub regionie, w którym przeprowadzono badania, a także rodzaju i umiejscowienia guzów NET. Porównywanie wyników z poszczególnych badań epidemiologicznych jest utrudnione także ze względu na różnice w definicji i klasyfikacji guzów (*Hauso 2008*).

Na podstawie badania SEER przeprowadzonego w USA, zachorowalność na nowotwory NET oszacowano w roku 2007 na 5,76/100 tys. osób/rok. W badaniach SEER uwzględniono podział na rasy: białą, afroamerykańską, azjatycką oraz Indian, stwierdzając znaczące różnice pomiędzy nimi w zachorowalności na guzy NET, odpowiednio 4,92, 6,82, 3,19, 3,07/100tys. osób/rok (dane dotyczą lat 2000-2004). Rozpowszechnienie guzów NET w Stanach Zjednoczonych w 2004 roku oszacowano na około 35 przypadków na 100 tys. osób (*Yao 2008*).

Jak wspomniano powyżej wśród wszystkich guzów neuroendokrynych najczęściej występują nowotwory GEP NET, pochodzące z komórek znajdujących się w trzustce lub przewodzie pokarmowym. Stanowią one około 2% wszystkich nowotworów układu pokarmowego i najczęściej umiejscowione są w jelicie cienkim, odbycie, okrężnicy i trzustce, rzadziej w żołądku i wyrostku robaczkowym (*Frankel 2012*).

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny guzów NET może różnić się znacząco zależnie od typu i stopnia zaawansowania nowotworu, a także od ich czynności hormonalnej. Guzy NET przez bardzo długi okres czasu mogą rozwijać się bezobjawowo lub dawać jedynie objawy niespecyficzne. Trudno zdiagnozować szczególnie guzy nieczynne hormonalnie, które klinicznie manifestują się często dopiero w bardzo zaawansowanym stadium, zazwyczaj kiedy obecne są już przerzuty w wątrobie, co wiąże się ze złymi rokowaniami dla pacjenta. Objawy tych guzów często związane są z masą guza, uciskiem na narządy oraz z obecnością przerzutów. Często są to bóle brzucha, żółtaczka mechaniczna, zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego.

Obraz kliniczny NET może różnić się w zależności od typu i stopnia zaawansowania nowotworu, a także od czynności hormonalnej.

W przypadku guzów czynnych hormonalnie diagnozowanie może być oparte między innymi o liczne zespoły objawów związanych z podwyższonym poziomem wydzielanych przez nie substancji w organizmie. Nowotwory NET w układzie oddechowym, przez wydzielanie hormonów ACTH, GHRH, ADH,

mogą wywoływać zespół Cushinga, akromegalię, niedobór sodu we krwi, ból w klatce piersiowej, utratę wagi i duszności. W przypadku grasiczaków wydzielających ACTH może wystąpić ból w klatce, utrata wagi, duszność, zespół Cushinga, zespół żyły głównej górnej³ (Kos-Kudła 2008).

Okolo jedna trzecia wszystkich nowotworów GEP NET jest czynna hormonalnie, a wiele z nich może produkować jednocześnie kilka substancji, których stężenia może zmieniać się w czasie rozwoju guza. Najczęściej występującymi guzami są rakowiaki (58% wszystkich GEP NET czynnych hormonalnie) Ich definicja jest niejednoznaczna i choć zastrzeżono ten termin do opisu guza wydzielającego serotoninę, który wywołuje objawy zespołu rakowiaka w przypadku przerzutu do wątroby, to histopatologicznie rakowiaki często określane są jako guzy wysoko zróżnicowane produkujące serotoninę. Guzy te występować mogą w jelicie cienkim, trzustce, jądrach, jajnikach i płucach, choć w części prac termin „rakowiak” odnosi się do guza pochodzącego z komórek środkowego odcinka cewy jelitowej, wydzielającego dużą ilość serotoniny (w mniejszym stopniu histaminy, kortykotropiny, dopaminy, substancji P, prostaglandyny, kalikreiny i motyliny).

Do najczęstszych guzów trzustki zalicza się: insulinoma, gastrinoma i guzy niewydzielające. Insulinoma stanowią ok. 15% nowotworów GEP NET czynnych hormonalnie. Guzy te produkują insulinę, co związane jest z jej nieprawidłowo wysokim stężeniem we krwi, manifestującym się występowaniem hipoglikemii. Występują one przede wszystkim w trzustce, ale możliwa jest ich ektopowa lokalizacja w żołądku, dwunastnicy, uchyłku Meckela, drogach żółciowych i w sieci większej płuc. Oprócz insuliny, wydzielają także gastrynę, ACTH, glukagon, HCG i somatostatynę. Insulinoma rzadko cechuje się złośliwym przebiegiem. Nowotwór gastrinoma stanowi około 12% nowotworów GEP NET czynnych hormonalnie, produkują gastrynę, a w mniejszym stopniu także inne hormony – np. ACTH. Występują najczęściej w trzustce i dwunastnicy, choć notowane były przypadki tych guzów w żołądku, wątrobie, drogach żółciowych, jajnikach, a także w sercu i płucach. Natomiast glukagonoma – wyspiak wywodzący się z komórek występujący w trzustce i produkujący glukagon, a w mniejszym stopniu także inne hormony. Guzy te stanowią około 1,2% nowotworów GEP NET czynnych hormonalnie (Marek 2008, Kos-Kudła 2006).

VIP-oma wywodzi się z komórek autonomicznego układu nerwowego, może być umiejscowiony w trzustce, układzie nerwowym lub nadnerczach. Wydzielanie wazoaktywnego polipeptydu jelitowego VIP nowotwory tego typu stanowią ok. 1,4% nowotworów GEP NET czynnych hormonalnie. Występują w trzustce, układzie nerwowym lub nadnerczach. Inne diagnozowane nowotwory to somatostatynoma (ok. 0,5% wszystkich GEP NET czynnych hormonalnie) występująca w trzustce, dwunastnicy, a także w jelicie cienkim, PP-oma, neurotensinoma, grelinoma.

Jedną z cech charakterystycznych GEP-NET może być złożony profil wydzielania dotyczący sekrecji kilku hormonów, co może się zmieniać w przypadku wznowy czy rozsiewu choroby. Ostatnio obserwuje się wzrost ilości nowych przypadków NET, co wynika ze wzrostu rzeczywistej zapadalności na te nowotwory, jak również ze wzrostu ich wykrywalności związanej z rozwojem technik lokalizacyjnych (Bolanowski 2005, Kos-Kudła 2006).

Diagnostyka

Diagnostyka guzów NET jest problematyczna, przede wszystkim ze względu na brak lub niespecyficzne objawy, zwłaszcza w przypadku guzów hormonalnie nieczynnych. Polega ona na stwierdzeniu objawów klinicznych; diagnostyce biochemicznej oraz obrazowej, a następnie histopatologicznej.

Diagnostyka guzów NET (w tym GEP NET obejmuje):

- diagnostykę biochemiczną;
- diagnostykę obrazową;

³ Novartis. NET Facts for Healthcare Professionals, Neuroendocrine Tumors Facts. <http://www.neuroendocrinetumor.com/health-care-professional/facts-about-nets.jsp> (18.7.2012)

- diagnostyką histologiczną.

W przypadku guzów GEP wykorzystywane są pomiary określonych hormonów: insuliny, gastryny, glukagonu, VIP i somatostatyny. Oznaczone są także specyficzne markery – np. kwas 5-hydroksyindoloctowy (5-HIAA) w podejrzeniu rakowiaka (czułość 73%, swoistość 100%) – oraz markery niespecyficzne: CgA, NSE a także podjednostki α i β ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (α - i β -hCG), wykorzystywanej w diagnostyce guzów nieczynnych hormonalnie. Poziom CgA, glikoproteiny uwalnianej z większości guzów neuroendokrynnych, jest podwyższony w większości guzów GEP, a szczególnie w przypadku rakowiaka (100-1000 krotnie) i używany jest jako wskaźnik zaawansowania choroby, skuteczności leczenia i przeżycia pacjentów.

W celu zlokalizowania ogniska pierwotne nowotworu, wykonuje się:

- tomografię komputerową (CT – *computer tomography*),
- magnetyczny rezonans jądrowy (MRI – *magnetic resonance imaging*),
- pozytronową tomografię a emisyjną (PET- *posytrone emission tomography*);
- scyntyografię receptorów somatostatynowych (SRS – *somatostatin receptor scintigraphy*),
- endoskopową ultrasonografię (EUS – *endoscopic ultrasonography*),
- endoskopię,
- cewnikowanie naczyń żylnych (*Bolanowski 2005*).

Metoda SRS używana jest także w określaniu zaawansowania choroby, jej monitorowaniu po stosowanym leczeniu chirurgicznym i farmakologicznym, oraz kwalifikowaniu pacjentów do leczenia analogami somatostatyny, zarówno nieznakowanymi, jak i znakowanymi radionuklidami.

W Polsce główną technikę obrazowania stanowi USG, ze względu na szeroką dostępność i niskie koszty badania, jednak zdiagnozowanie guza NET tą metodą jest problematyczne. Guzy mają mało charakterystyczny wygląd (często struktury guzowate o obniżonej echogeniczności), podobny do wielu innych guzów. Często są także bardzo niewielkie.

Badania histopatologiczne przeprowadzane są w oparciu o wytyczne WHO z 2000 i 2010 roku, które pozwalają na ostateczne rozpoznanie guzów ze względu na ich cechy anatomiczne, patologiczne oraz czynnościowe.

Według wytycznych brytyjskich (*Ramage 2005*) raport histologiczny dotyczący guzów GEP, zgodnie z ich klasyfikacją zatwierdzoną przez WHO w 2000 roku, powinien obejmować:

- badanie mikroskopowe materiału operacyjnego, stwierdzające:
 - rodzaj i wielkość badanego narządu,
 - liczbę, wielkość i wygląd guza/guzów,
 - głębokość naciekania i stosunek do tkanek otaczających narząd będący punktem wyjścia guza,
- badanie mikroskopowe oceniające:
 - ogólny obraz morfologiczny,
 - obecność ogólnych wskaźników neuroendokrynnych: SYN, CpA,
 - aktywność mitotyczną liczoną w 10 dużych polach widzenia (40 x),
 - indeks proliferacyjny Ki 67 (% komórek),
 - naciekanie naczyń krwionośnych, limfatycznych i przestrzeni okołonерwowych,
 - stopień resekcyjności guza,
 - naciekanie tkanek otaczających,
 - stan węzłów chłonnych,
- ekspresję specyficznych wskaźników immunohistochemicznych określających profil wydzielniczy guza, a w guzach trzustki dodatkowo ekspresję insuliny, glukagonu, polipeptydu trzustkowego, somatostatyny, gastryny, VIP, ACTH oraz prolaktyny, o obecność przerzutów odległych (*Bolanowski 2005, Plöckinger 2004, Öberg 2004, Ćwikła 2005, Ramage 2005, Szczelbłowska 2005, Kos-Kudła 2008, Kos-Kudła 2006, Jarzqb 2010*).

Leczenie

W terapii NET stosuje się chirurgiczne i niechirurgiczne metody leczenia. W przypadku GEP NET leczeniem z wyboru jest operacja, której zakres zależy od umiejscowienia i specyfiki (biologii) nowotworu:

- 1) leczenie z intencją wyleczenia (radykalne) - możliwe w I, II i III stopniu zaawansowania klinicznego;
- 2) leczenie cytoredukcyjne - stosowane, gdy istnieje możliwość zmniejszenia masy guza o 90% (głównie przerzuty w wątrobie);
- 3) leczenie paliatywne - stosowane w celu poprawy jakości życia (*Jarząb 2010*).

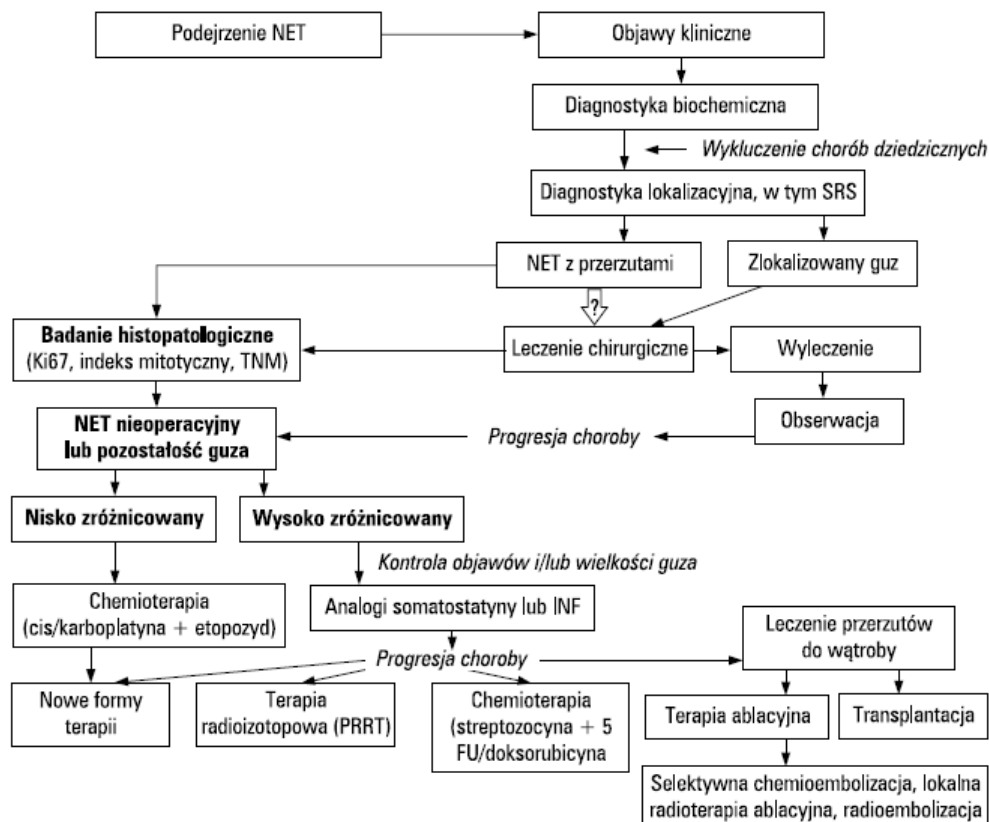
W przypadku przerzutów w wątrobie leczenie chirurgiczne może być zastosowane, kiedy istnieje możliwość ich usunięcia w 90% (*Kos-Kudła 2006*).

W przypadku farmakoterapii hormonalnie czynnych NET stosuje się analogi somatostatyny (SST) - oktreotyd i lanreotyd. Leki te zmniejszają wydzielanie hormonów i substancji biologicznie czynnych, kontrolują objawy choroby oraz hamują progresję choroby. Wskazaniami do leczenia analogami SST są opóźnienie objawów NET czynnych hormonalnie (w tym leczenie przełomu rakowiaka, zaburzeń wodno-elektrolitowych u chorych z VIPoma i in.) oraz leczenie chorych, u których doszło do progresji i wystąpienia przerzutów. Przedmiotem dyskusji pozostają nadal wskazania do leczenia analogami SST chorych bez objawów, z przerzutami stwierdzonymi w chwili rozpoznania, po operacji, terapii radioizotopowej lub embolizacji¹³. IFN- α stosuje się w przypadku podobnych wskazań jak analogi SST. Jego działanie w opóźnieniu objawów klinicznych jest jednak opóźnione, dlatego nie używa się go w leczeniu przełomu rakowiaka. Ze względu na większą liczbę działań niepożądanych stanowi on lek drugiego wyboru, jest też rzadziej stosowany w terapii antyproliferacyjnej w przypadku nowotworów nieczynnych hormonalnie. Leczenie INF-a może być zalecane dla guzów z indeksem proliferacyjnym mniejszym niż 2–3% (*Kos-Kudła 2008*).

Do leczenia znakowanymi radioizotopowo analogami SST kwalifikują się chorzy z silną ekspresją receptora SST potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym (III klasa intensywności gromadzenia znacznika, a w przypadku zmian zlokalizowanych w wątrobie - klasa IV). Chorzy, u których obserwuje się intensywne gromadzenie znacznika we wszystkich ogniskach nowotworowych, których rozmiary są niewielkie, a wychwyty znacznika jednorodny, są dobrymi kandydatami do intensywnego leczenia, którego celem jest zmniejszenie masy guza.

Chemioterapia wykorzystywana jest w leczeniu guzów NET w przypadku nieskuteczności wcześniej omówionych sposobów leczenia, a także w przypadkach licznych przerzutów i guzów o wysokim stopniu proliferacji. Do często stosowanych cytostatyków należą streptozocyna, 5-fluorouracyl, doksorubicyna, cisplatyna i jej pochodne, a także etopozyd. Stosowanie chemioterapii dla guzów z niskim indeksem proliferacji jest mało skuteczne, a wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi, dlatego też nie jest zalecane (*Kos-Kudła 2008, Öberg 2004*).

Nową opcję terapeutyczną stanowi sunitynib i ewerolimus, stosowane przede wszystkim w leczeniu nieresekcyjnych, przerzutowych guzów PNET o charakterze progresywnym.



Rysunek 1. Proponowany algorytm postępowania w GEP NET (Źródło: Kos-Kudła B, Bolanowski M, Handkiewicz-Junak D, et al. [Diagnostic and therapeutic guidelines for gastrointestinal neuroendocrine tumors (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumors)]. Endokrynologia Polska. 2008; 59(1):41–56).

Jako leczenie zachowawcze rozważany może być interferon α , stosowany w celu łagodzenia objawów GEP NET lub leczenia przyczynowego (skuteczność $\sim 10\%$). Preparaty interferonu α nie są obecnie refundowane w ocenianym wskazaniu (Jarzqb 2010).

Rokowanie

Przeżycie pacjentów z guzami NET różni się zależnie od typu nowotworu i jego stopnia zaawansowania, miejsca ogniska pierwotnego, a także wieku, płci i rasy pacjentów. Dłuższe przeżycie notowane jest u kobiet, niezależnie od miejsca występowania guza, a także u młodszych pacjentów (<30 r.ż.) w porównaniu do osób starszych (31–60 lat i >60 lat). Mediana 5-letniego przeżycia wynosiła dla guzów NET G1/G2 zaawansowanych miejscowo, regionalnie i systemowo odpowiednio 223, 111 i 33 miesiące, natomiast dla guzów G3/G4 odpowiednio 34, 14 i 5 miesięcy. Stwierdzono także silną korelację między czasem przeżycia, a miejscem pierwotnego wystąpienia nowotworu z najgorszymi prognozami dla pacjentów z guzami wątroby, żołądka oraz okrężnicy. Dłuższą przeżywalność obserwowano u pacjentów z guzami odbytu, trzustki czy wyrostka robaczkowego. Najwyższy odsetek 5-letnich przeżyć u pacjentów z guzami NET stwierdzono w przypadku guzów wyrostka robaczkowego i odbytu, a najniższy u osób z nowotworem prostaty (Yao 2008).

Guzy GEP NET są w większości złośliwe (z wyjątkiem insulinoma), jednak stopień ich złośliwości jest bardzo zróżnicowany w zależności od rodzaju guza. Mogą dawać przerzuty drogą krwi i chłonki do wątroby, kości, węzłów chłonnych. Przerzuty do kości i wątroby są najczęstszą przyczyną zgonu pacjentów, przeżycie 5-letnie osiąga mniej niż 50% tych chorych. Niekorzystne rokowniczo są ponadto wiek powyżej 50 r.ż., płeć męska, umiejscowienie zmiany w trzustce bądź jelicie grubym, wielkość zmiany i głębokość wnikięcia tkanek, obecność objawów klinicznych w chwili rozpoznania. Podobnie,

rokowanie pogarszają niemożność leczenia operacyjnego, duże stężenie markerów aktywności choroby (chromograniny, 5-HIAA, gastryna, ACTH) oraz wysokie wartości wskaźników proliferacyjnych.

Przyjmuje się, że guzy neuroendokrynne okrężnicy mają najgorsze rokowanie spośród wszystkich GEP NET układu pokarmowego. Pięcioletnie przeżycie dotyczy 33–60% pacjentów (Starzyńska 2008).

Mediana 5-letniego przeżycia dla guzów NET G1/G2 zaawansowanych miejscowo, regionalnie i systemowo wynosi odpowiednio 223, 111 i 33 miesiące, natomiast dla guzów G3/G4 odpowiednio 34, 14 i 5 miesięcy. Stwierdzono także silną korelację między czasem przeżycia, a miejscem pierwotnego wystąpienia nowotworu z najgorszymi prognozami dla pacjentów z guzami wątroby, żołądka oraz okrężnicy. Dłuższą przeżywalność obserwowano u pacjentów z guzami odbytu, trzustki czy wyrostka robaczkowego (Oberg 2010) ^{9,12}.

4.4. Oceniana technologia medyczna

4.4.1. Charakterystyka procedury

Koncepcja terapii izotopowej opiera się na założeniu, że izotopy o krótkim zasięgu promieniowania (np. emitery β lub α) połączone z analogiem somatostatyny powinny dostarczyć dawkę promieniowania wybiórczo do tkanki guza, która wykazuje wysoką ekspresję dla receptorów somatostatyny, wywołując w tym miejscu efekt cytotoksyczny. W optymalnych warunkach ekspresja receptora powinna mieć miejsce jedynie w komórkach docelowych guza. Biorąc jednak pod uwagę fizjologiczną ekspresję SSTR warunek ten nie może być spełniony. Czynnikiem cytotoksycznym w terapii izotopowej jest promieniowanie jonizujące, które poprzez uszkodzenie DNA komórek guza uniemożliwia ich dalszy podział lub wręcz prowadzi do ich śmierci. Działanie cytotoksyczne wywierane jest nie tylko na komórki wykazujące swoisty wychwytywanie radiofarmaceutyku, ale również na komórki sąsiednie, do których sam radiofarmaceutyk nie był w stanie dotrzeć, ale dociera tam promieniowanie jonizujące, co określa się nazwą *cross-fire effect*. Efekt terapii izotopowej zależy od pochłoniętej przez guz dawki promieniowania, która zwiększa się zarówno wraz z aktywnością radioizotopu zakumulowaną w guzie oraz jego retencją. Dlatego też wybór odpowiedniego radiopeptydu stanowi istotny czynnik wpływający na skuteczność terapii. Szczególnie istotna jest mała degradacja enzymatyczna peptydu, jego stabilne wiązanie z izotopem promieniotwórczym oraz wysokie powinowactwo do receptora na co wpływ mają właściwości peptydu, chelatora oraz izotopu (Kos-Kudła 2010).

Stosowane analogi somatostatyny znakowane radioizotopami to: [⁹⁰Y-DOTA, Tyr3]octreotide (DOTATOC); [⁹⁰Y-DOTA, Tyr3] octreotate (DOTATATE); [¹⁷⁷Lu-DOTA, Tyr3] octreotate (DOTATATE); [⁹⁰Y-DOTA, 1-Nal3]octreotide (DOTANOC).

W Polsce, dostępne komercyjnie SSTA mogą zostać poddane znakowaniu za pomocą nuklidów: ⁹⁰Y, ¹⁷⁷Lu. Preparaty te są następnie podawane pacjentom w ramach radioterapii. Czas półtrwania nuklidów ⁹⁰Y oraz ¹⁷⁷Lu różni się znacząco, co może wpływać na ich działanie terapeutyczne, gdyż użycie ¹⁷⁷Lu wiąże się z dłuższym czasem dostarczenia określonej dawki promieniowania do guza w porównaniu do ⁹⁰Y. Ośrodkiem przeprowadzającym znakowanie SSTA w Polsce jest Instytut Energii Atomowej POLATOM w Świerku.

Tabela 7. Właściwości radionuklidów najczęściej stosowanych w celowanej terapii radiopeptydowej

Izotop	Czas półtrwania (dni)	Promieniowanie	Średnia energia [keV]	Średni zasięg w tkance (max)
⁹⁰ Y	2,67	β -	930 (100%) (max 2270)	4,1 mm (12mm)
¹⁷⁷ Lu	6,71	β -	150 (79%) (max 497)	0,5 mm (1,5mm)
		α	208 (11%), 113 (6%)	-

W celu zwiększenia powinowactwa do SSTR oraz skuteczności w terapii antynowotworowej zmodyfikowano SSTA: oktreotyd oraz lanreotyd, tworząc Tyr3-oktreotyd (TOC), Tyr3-oktreotate (TATE), a następnie sprzęgano je z radionuklidami ^{90}Y , ^{177}Lu lub ^{111}In . Dodatkowo, aby zwiększyć stabilność molekuł, kowalencyjnie przyłączano chelator: DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane- -1,4,7,10-tetraacetic acid) lub DTPA (Diethylenetriamine Pentaacetic Acid). Powstały w ten sposób substancje: DOTATOC, DOTATATE, DOTA-lanreotyd sprzęgnięte z ^{90}Y lub ^{177}Lu oraz ^{111}In -DTPA- -oktreotyd (Wojciechowski 2012).

Znakowane radioizotopami SSTA podawane mogą być w różnych dawkach, zależnie od stosowanego nuklidu i decyzji lekarza. Z reguły leczenie przeprowadza się w 4-5 cyklach w odstępach co 6-12 tygodni. Maksymalna aktywność całkowita przy leczeniu analogami znakowanymi ^{90}Y wynosi 270-400 mCi, natomiast w przypadku ^{177}Lu – 800 mCi. Dawka znakowanego analogu obliczona jest dla każdego pacjenta, w przeliczeniu na powierzchnię ciała, z uwzględnieniem masy ciała i wzrostu pacjenta (Wojciechowski 2012).

Tabela 8. Stosowane dawki znakowanych radioizotopami analogów somatostatyny.

Źródło	Min. Dawka całkowita	Max. Dawka całkowita	Liczba cykli
<i>Gulenchyn 2012</i>	1,85 GBq (^{90}Y - DOTALAN)	29,6 GBq (177Lu-DOTATATE)	-
<i>Cremonesi 2010</i>	-	32 GBq	śr.4 (2; 7)

Zgodnie z zasadami ochrony radiologicznej radiopeptyd podawany jest w warunkach pracowni medycyny nuklearnej, w 20-30 minutowym wlewie dożylnym. W celu ochrony nerek, będących główną drogą wydalania znakowanych izotopowo SSTA, przed uszkadzającym działaniem promieniowania jonizującego stosuje się wlewy aminokwasów cechujących się wysokim ładunkiem dodatnim cząsteczki (l-lizyna/arginina). Wlew powinien zacząć się przed podaniem radioizotopu i trwać przez jakiś czas po jego zakończeniu. Po leczeniu, w celu kontroli rozkładu radioznacznika, należy wykonać scyntyografię całego ciała (Kos-Kudła 2010).

Kryteria kwalifikacji do leczenia izotopowego

Leczenie izotopowe może być przeprowadzone jedynie u chorych z wysoką ekspresją receptora dla somatostatyny, potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym. Najlepsze efekty terapeutyczne osiąga się u chorych wykazujących wysoką ekspresję receptora dla somatostatyny we wszystkich znanych ogniskach nowotworowych. W przypadku, gdy nie wszystkie ogniska nowotworowe gromadzą radiopeptyd i/ lub stwierdza się duże ogniska martwicy, można osiągnąć jedynie efekt paliatywny leczenia. Do leczenia izotopowego kwalifikują się chorzy w dobrym stanie ogólnym z przerzutami odległymi lub nieoperacyjnym ogniskiem pierwotnym. U chorych po radykalnym zabiegu operacyjnym nie ma wskazań do uzupełniającego leczenia izotopowego. W przypadku rozpoznania choroby w stadium rozsiewu przed leczeniem izotopowym należy rozważyć leczenie operacyjne, a u chorych operowanych w miarę możliwości przeprowadzić cytoredukcję ognisk przerzutowych w wątrobie (Kos-Kudła 2010).

Poza scyntyografią receptorową należy wykonać badania radiologiczne (trójfazowa CT lub MRI), które pozwalają na ocenę zaawansowania choroby. Innymi koniecznymi badaniami są ocena funkcji nerek i wątroby oraz badanie morfologii krwi. Istotne jest również oznaczenie markerów nowotworowych, jak chromogranina A (CgA), czy markerów charakterystycznych dla danego typu guza, co umożliwi późniejsze monitorowanie biochemiczne odpowiedzi na leczenie (patrz: Badania wykonywane przed kwalifikacją chorego do leczenia izotopowego) (Kos-Kudła 2010).

Tabela 9. Badania wykonywane przed kwalifikacją chorego do leczenia izotopowego

Badania obrazowe	Badania biochemiczne
scyntygrafia receptorowa; badanie CT/MRI; RTG płuc; scyntygrafia nerek opcjonalnie)	kreatynina*, klirens kreatyniny; aminotransferazy*; bilirubina*; albuminy P; morfologia krwi z rozmazem*; markery nowotworowe* (CgA i inne w zależności od typu NET)

*badania wykonywane przed każdym cyklem leczenia

Bezwzględny przeciwwskazaniem do leczenia izotopowego jest ciąża oraz laktacja. Ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych chorych z leukocytozą $<3 \times 10^3/\mu\text{l}$, anemią z hemoglobina $<8 \text{ g/dl}$, trombocytopenią poniżej $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ i klirensem kreatyniny poniżej 40-60 mg/ml powinno się kwalifikować do leczenia indywidualnego tylko w tych przypadkach, gdy szansa uzyskania korzyści klinicznej jest wysoka (Kos-Kudła 2010).

4.4.2. Rekomendacje kliniczne

W ramach niniejszego przeglądu odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje dla zastosowania znakowanych radioizotopowo analogów SST w terapii NET. PRRT rekomendowane jest w leczeniu pacjentów z wysoką ekspresją receptora dla SST, potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym. Należy przy tym zauważyć, iż zagraniczne wytyczne odnoszą się do guzów neuroendokrynnych bez względu na lokalizację; polskie stanowiska natomiast jako grupę docelową dla ocenianej terapii wskazują GEP NET.

Tabela 10. Przegląd rekomendacji dotyczących zastosowania PRRT w NET.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendacja
Polska	PSGN 2010	<p>Znakowanie radioizotopowo (^{177}Lu i ^{90}Y) pochodnych SST jest zalecane w leczeniu chorych z nieoperacyjnymi nowotworami neuroendokrynnymi układu pokarmowego. <u>Stopień zaleceń — Grade C.</u> Według autorów wytycznych istniejące dane z piśmiennictwa wskazują, że odpowiedź na leczenie występuje u około 51–82% pacjentów. Wskazaniem do leczenia znakowanymi radioizotopowo analogami SST jest wysoka ekspresja receptora dla SST potwierdzona w badaniu scyntygraficznym — III klasa gromadzenia (w przypadku zmian zlokalizowanych w wątrobie klasa IV). Chorzy z intensywnym gromadzeniem znacznika we wszystkich ogniskach nowotworowych, których rozmiary są niewielkie a wychwyty znacznika jednorodny, są dobrymi kandydatami do intensywnego leczenia, którego celem jest obiektywne zmniejszenie masy guza. Leczenie przeprowadza się z reguły w 4-5 cyklach w odstępach co 6-12 tygodni. Maksymalna aktywność całkowita przy leczeniu analogami znakowanymi ^{90}Y wynosi 270-400 mCi, w przypadku ^{177}Lu 800 mCi.</p> <p>Leczenie ^{131}I-mIBG należy rozważyć u chorych z ujemną scyntyografią receptorową i gromadzeniem mIBG w guzie i/lub przerzutach. Leczenie to ma przede wszystkim charakter paliatywny i pozwala na złagodzenie objawów bólowych i zespołu rakowiaka, rzadko możliwe jest leczenie radykalne.</p> <p>- <u>Kwalifikacja do leczenia radioizotopowego:</u> podstawowe badania wykonywane w celu kwalifikacji do leczenia radioizotopowego obejmują wykonanie scyntygrafii diagnostycznej z porównaniem lokalizacji gromadzenia znacznika z lokalizacją ognisk przerzutowych w badaniu CT lub MRI, badanie morfologii krwi z rozmazem, próby wątrobowe i nerkowe wraz z klirensem kreatyniny.</p> <p><u>Monitorowanie skuteczności leczenia radioizotopowego:</u> w monitorowaniu skuteczności leczenia radioizotopowego badanie CT i MRI wykonuje się początkowo co 3–6 miesięcy, a po upływie 5 lat co 12 miesięcy. Scyntyografię receptorową zaleca się po 6 i 12 miesiącach, następnie zaś w odstępach rocznych.</p>

Polska	PUO 2009⁴	<p>PRRT zalecane w leczeniu wysokozróżnicowanych guzów i raków neuroendokrynnych przewodu pokarmowego (w tym rakowiaki) za wyjątkiem żołądka, leczenie izotopowe nie znajduje zastosowania u pacjentów z niskozróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym ze względu na brak receptorów somatostatynowych.</p> <p>- W leczeniu izotopowym omawianych guzów endokrynnych stosuje się następujące radiofarmaceutyki:</p> <p>A) analogi SST znakowane itrem (90Y) lub lutetem (177 Lu) w rozsiewie wysokozróżnicowanych raków neuroendokrynnych;</p> <p>B) 131I–MIBG (znakowana 131I–metajodobenzylguanidyna) w nieoperacyjnych i rozsianych złośliwych guzach chromochłonnych, rzadziej w rakach neuroendokrynnych i rozsiewie raka rdzeniastego tarczycy.</p>
Europa	ESMO 2010	<p>PRRT powinna być rozważona u pacjentów z czynnymi i nieczynnymi NET z ekspresją receptorów SST bez względu na pierwotną lokalizację guza. Odpowiedź na leczenie wynosi 20-40% (III, A), przy czym wyższa występuje w przypadkach NET trzustki niż jelita cienkiego.</p> <p>Terapia z wykorzystaniem PRRT zalecana jest u pacjentów z wysoką ekspresją receptora dla SST potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym, w drugim rzucie terapii. Dokładna rola PRRT w schemacie terapeutycznym powinna zostać potwierdzona wynikami badań RCT.</p>
UK/ Irlandia	NTS 2012	<p>PRRT zalecane u pacjentów z nieoperacyjnym, objawowym guzem neuroendokrynnym. Odpowiedzi na leczenie obserwowane są u pacjentów, u których inne opcje terapeutyczne nie mogą zostać zastosowane. <u>Stopień zaleceń – Grade C.</u></p>
Belgia	SHC 2012	<p>SHC oceniło korzyści oraz ryzyka związane z wykorzystaniem radionuklidów znakowanych 90Y oraz 177Lu w terapii guzów neuroendokrynnych. Dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność tego rodzaju terapii w leczeniu NET. Terapia powinna być nadzorowana przez wykwalifikowanych specjalistów z dziedziny medycyny nuklearnej oraz przeprowadzane w placówkach</p>

4.4.3. Rekomendacje finansowe

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania w serwisach internetowych: HAS, NICE, PTAC, CADTH, nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania odnoszących się do stosowania znakowanych radioizotopowo analogów somatostatyny w leczeniu guzów neuroendokrynnych.

Odnaleziono jedynie 2 publikacje dotyczące stanu finansowania terapii PRRT, kluczowe informacje zebrano w tabeli poniżej [Tabela].

Tabela 11. Informacje o stanie finansowania PRRT w leczeniu guzów neuroendokrynnych.

Organizacja/autor, kraj, rok	Aktualny stan finansowania
Health Policy Advisory Committee on Technology Australia and New Zealand Australia, 2011	<p>Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny (PRRT) nie jest obecnie zatwierdzone przez Therapeutics Goods Administration (TGA) do stosowania na terenie Australii. Należy rozważyć nadanie PRRT statusu terapii lekami sierocymi w trakcie procesu rejestracji.</p> <p>Bez zatwierdzenia przez TGA koszty terapii PRRT nie mogą być refundowane przez australijski Medicare oraz Pharmaceutical Benefits Schedule (PBS). W okresie przejściowym zapewnienie dostępu do świadczenia leży w gestii lokalnych wydziałów ochrony zdrowia, każdy przypadek zastosowania PRRT powinien być rozpatrywany oddzielnie.</p>
Excellus, Medical	<p>Terapia PRRT nie ma udowodnionej efektywności klinicznej w związku z czym jest uważana za</p>

⁴ <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>

Policy (Blue Cross Blue Shield), 2007	terapię eksperymentalną w leczeniu guzów z ekspresją receptorów dla somatostatyny, nie tylko guzów neuroendokrynych.
--	--

4.4.1. Dostępność i stan finansowania w Polsce

Dostępne w Polsce są następujące analogi somatostatyny: Lanreotyd (Somatuline, Somatuline AUTOGEL) oraz Okreotyd (Sandostatin, Octrin, Sandostatin LAR, Siroctid)

Znakowaniem dostępnych na polskim rynku analogów somatostatyny w Polsce zajmuje się Narodowe Centrum Badań Jądrowych, Ośrodek Radioizotopów POLATOM, który jest jedynym dystrybutorem dla szpitali. Zgodnie z przekazanymi danymi POLATOM produkuje 90Y-DOTATATE, roztwór do wstrzyknięć o aktywności: 1850 MBq, 2220 MBq, 2590 MBq, 2960 MBq, 3330 MBq, 3700 MBq, 5550 MBq, 7400 MBq. Natomiast 177Lu- DOTATATE (roztwór do wstrzyknięć) jest dostępny w następujących aktywnościach: 2590 MBq, 3700 MBq, 7400 MBq.

Zgodnie z danymi zamieszczonymi na stronie EMA preparat Edotreotyd znakowany ⁹⁰Y w 2008 roku uzyskał status leku sierocego w terapii GEP NET, a wg danych POLATOM-u jest niedostępny w Polsce.⁵

Tabela 12. Podstawowe informacje o preparatach zawierających lanreotyd i okreotyd [źródło ChPL]

Grupa farmakoterapeuty czna (kod ATC)	Kod ATC: H01 CB03, lanreotyd	Kod ATC: H01 CB02: hormony hamujące wzrost, okreotyd
Wskazania rejestracyjne	<p>Somatuline PR: Łagodzenie objawów klinicznych rakowiaka, długotrwałe leczenie akromegalii u pacjentów, u których leczenie chirurgiczne lub radioterapia są niewskazane albo nieskuteczne, leczenie pierwotnych gruczolaków przysadki mózgowej odpowiedzialnych za nadczynność tarczycy oraz leczenie przetok przewodu pokarmowego po zabiegu chirurgicznym.</p> <p>Somatuline AUTOGEL: Łagodzenie objawów związanych z guzami NET, akromegalią; zmniejszenie stężenia hormonu wzrostu (GH i IGF-1) w osoczu pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne lub radioterapia są niewskazane lub nieskuteczne.</p>	<p>Sandostatin: 1. Łagodzenie objawów klinicznych u pacjentów z czynnymi hormonalnie guzami żołądka, jelit i trzustki takich: 2. Zmniejszenie stężenia hormonu wzrostu (GH i IGF-1) w osoczu pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne lub radioterapia są niewskazane lub nieskuteczne.</p> <p>Octrin: Łagodzenie objawów klinicznych pacjentów z czynnymi hormonalnie guzami żołądka, jelit i trzustki, a także zmniejszenie poziomu hormonów wzrostu (GH i IGF-1) w osoczu pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne lub radioterapia są niewskazane lub nieskuteczne. Dodatkowo, lek ten stosowany jest przy zapobieganiu powikłaniom po operacjach trzustki, do aktywnego leczenia krwawień z żyłaków przełyku u pacjentów z marskością wątroby, oraz w celu zahamowania krwawienia lub zapobiegania powtórny m krwawieniom w leczeniu skojarzonym.</p> <p>Siroctid: Łagodzenie objawów związanych z obecnością guzów układu pokarmowego (guzy GEP), takich jak: rakowiaki – Vipoma, glukagonoma; a także zmniejszenie stężenia hormonów wzrostu (GH i IGF-1) w osoczu pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne lub radioterapia jest niewskazane lub nieskuteczne. Dodatkowymi wskazaniami są także: zapobieganie powikłaniom po operacji trzustki oraz leczenie</p>

⁵ Public summary of opinion on orphan designation Yttrium (90Y) edotreotide for the treatment of gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumours, EMA, 2010

		<p>krwawienia z żyłaków przełyku w nagłych przypadkach, celem zahamowania krwawień i zapobiegania nawrotom oraz zapobiegania nawrotom krwawień u pacjentów z marskością wątroby.</p> <p>Sandostatin LAR: (Sandostatin o przedłużonym działaniu) wskazania zgodne ze wskazaniami produktu Sandostatin, jeśli po przyjmowaniu leku Sandostatin nastąpiła widoczna poprawa, a także zalecany u pacjentów z zaawansowanymi guzami NET, wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym. Wskazaniem do stosowania jest również akromegalia u pacjentów, których stan jest zadowalająco kontrolowany leczeniem produktem Sandostatin, oraz u których leczenie chirurgiczne lub radioterapia są niewskazane lub nieskuteczne.</p> <p>Guzy czynne hormonalnie, które można leczyć produktami Sandostatin, Octrin oraz Sandostatin LAR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rakowiak z objawami zespołu rakowiaka, • Vipoma, • glukagonoma, • gastrinoma (zespół Zollingera-Ellisona), • insulinoma, w celu utrzymania właściwego stężenia glukozy przed operacją oraz w leczeniu podtrzymującym, • GRFoma.
<p>Mechanizm działania</p>	<p>Hamowanie wydzielanie egzokrynnego w jelitach, wydzielania hormonów trawiennych, a także działanie antyproliferacyjne, dzięki czemu możliwe jest leczenie objawów nowotworów przewodu pokarmowego, wykazujących aktywność wewnątrzwydzielniczą.</p>	<p>Hamowanie zwiększonego wydzielania hormonu wzrostu (GH) oraz serotoniny i peptydów uwalnianych przez komórki wewnątrzwydzielnicze układu żołądkowo-jelitowo-trzustkowego.</p>
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p><u>Dawkowanie w guzach NET</u> Somatuline PR: na początku leczenia wskazane jest wstrzyknięcie testowe leku, mające na celu ocenę reakcji pacjenta i skuteczności leku. Następnie stosuje się dawkę 30 mg co 14 dni, którą w razie niewystarczającego ograniczenia objawów, takich jak uderzenia gorąca i luźne stolce, można zwiększyć do 30 mg co 10 dni. Sposób podawania należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta w warunkach szpitalnych. Somatuline AUTOGEL: początkowo podaje się 60-120 mg co 28 dni, następnie dawkę modyfikuje się zależnie od</p>	<p><u>pacjenci z objawami związanymi z hormonalnie czynnymi guzami neuroendokrynnymi żołądka, jelit i trzustki</u></p> <p>Sandostatin, Octrin: zalecana jest dawka 0,05 mg podskórną – 1 lub 2 razy na dobę, w zależności od odpowiedzi klinicznej. Zależnie od skuteczności leczenia dawkę można zwiększać do 0,1-0,2 mg 3 razy na dobę. W wyjątkowych przypadkach może być konieczne zastosowanie większych dawek. Chorzy z rakowiakiem, u których po tygodniu stosowania nie obserwuje się zadowalającego złagodzenia objawów, powinni przerwać leczenie. [84, 85] W przypadku leku Sandostatin, u pacjentów, u których nastąpiła poprawa, wskazane jest rozpoczęcie leczenia preparatem LAR.</p> <p>Siroctid: Zalecana jest dawka 0,05 mg podskórną 1 lub 2 razy na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta dawkę można zwiększać do 1-2 mg – 3 razy na dobę, ale maksymalna dzienna dawka nie powinna przekraczać 6 mg. W razie gdy wymagana jest szybka odpowiedź (m.in. przełom rakowiaka) początkową dawkę</p>

	<p>stopnia złagodzenia objawów. Początkowa dawka preparatu – u pacjentów leczonych uprzednio preparatem Somatuline PR w dawce 30 mg co 14, 10, 7 dni – powinna wynosić odpowiednio 60, 90, 120 mg i być podawana co 28 dni. W razie nie uzyskania wystarczającej odpowiedzi pacjenta na leczenie dawkę leku można zwiększyć, a w przypadku bardzo dobrej kontroli objawów, można rozważyć podawanie leku w dawce 120 mg co 42 lub 56 dni.</p>	<p>można podać dożylnie, rozcieńczoną i podaną w bolusie, przy jednoczesnej kontroli rytmu serca za pomocą EKG. Chorzy z rakowiakiem, u których po tygodniu stosowania nie obserwuje się zadowalającego złagodzenia objawów, powinni przerwać leczenie.</p> <p>Sandostatin LAR: U pacjentów, u których obserwuje się ograniczenie objawów po stosowaniu Sandostatin, wskazane jest rozpoczęcie leczenia produktem Sandostatin LAR, w dawce 20 mg co 4 tygodnie, a dodatkowo przez 2 tygodnie od pierwszego wstrzyknięcia należy kontynuować przyjmowanie podskórne produktu Sandostatin. Jeśli po 3 miesiącach nastąpiło tylko częściowe złagodzenie objawów, można zwiększyć dawkę do 30 mg co 4 tygodnie, natomiast w przypadku dobrej kontroli objawów i poprawy wskaźników biologicznych po 3 miesiącach można zmniejszyć dawkę do 10 mg co 4 tygodnie. W przypadku pacjentów, którzy nie przyjmowali produktu Sandostatin wskazane jest rozpoczęcie leczenia od tego leku w dawce 0,1 mg trzy razy na dobę, przez około 2 tygodnie. Produkt ten można stosować także w trakcie terapii Sandostatin LAR w dniach kiedy objawy choroby są szczególnie nasilone. U pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi, wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym, produkt Sandostatin LAR zalecany jest w dawce 30 mg co 4 tygodnie.</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<p>nadwrażliwość na somatostatynę, pochodne peptydy lub którąkolwiek substancję pomocniczą</p>	<p>znana nadwrażliwość na oktreotydy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>
<p>Środki ostrożności</p>	<p>Lanreotyd może hamować motorykę pęcherzyka żółciowego i przyczyniać się do powstawania kamieni żółciowych. Dlatego też pacjenci mogą wymagać okresowego monitorowania. Badania farmakologiczne przeprowadzone na zwierzętach i u ludzi wykazały, że lanreotyd, podobnie jak somatostatyna i jej analogi, może hamować wydzielanie insuliny i glukagonu. W związku z tym u pacjentów leczonych preparatem Somatuline Autogel może wystąpić hipoglikemia lub hiperglikemia. Rozpoczynając leczenie lanreotydem należy kontrolować stężenie glukozy we krwi, a u pacjentów chorych na cukrzycę należy odpowiednio zmodyfikować leczenie przeciwcukrzycowe. W trakcie leczenia lanreotydem pacjentów z akromegalią obserwowano niewielkie</p>	<p>Octrin: U pacjentów z guzami wytwarzającymi hormon wzrostu, u których nie można zastosować leczenia operacyjnego lub radioterapii, może być konieczne stosowanie oktreotydu przez całe życie. Częstość powstawania kamieni żółciowych podczas leczenia oktreotydem ocenia się na 15-30%, podczas gdy w populacji ogólnej wynosi ona 5-20%. Z tego powodu zaleca się wykonanie badania ultrasonograficznego pęcherzyka żółciowego przed rozpoczęciem leczenia oktreotydem, a następnie co 6-12 miesięcy. Obecność kamieni żółciowych u pacjentów leczonych oktreotydem jest na ogół bezobjawowa. Objawową kamicę żółciową należy leczyć metodą rozpuszczania za pomocą kwasów żółciowych lub, w razie konieczności, operacyjnie. Zaburzenia płodności w przebiegu akromegalii mogą ustępować podczas leczenia oktreotydem. Podczas leczenia czynnych hormonalnie guzów żołądka, jelit i trzustki, uzyskana za pomocą oktreotydu poprawa kliniczna może nagle zanikać, powodując szybki nawrót ciężkich objawów chorobowych. Nagłe przerwanie leczenia może spowodować gwałtowny nawrót objawów. W jednym doniesieniu opisano większą intensywność nawrotu. U pacjentów z guzami wydzielającymi insulinę oktreotydy może pogłębiać hipoglikemię i wydłużać jej trwanie, gdyż hamowanie wydzielania hormonu wzrostu i glukagonu jest</p>

	<p>zahamowanie czynności gruczołu tarczowego, chociaż wystąpienie klinicznej niedoczynności tarczycy jest rzadkie. O ile jest to wskazanie kliniczne, należy przeprowadzić testy oceniające czynność tarczycy.</p> <p>Podczas leczenia lanreotydem u pacjentów bez wcześniejszych zaburzeń kardiologicznych może dojść do zwolnienia akcji serca, które jednak nie musi prowadzić do przekroczenia proggu bradykardii. U pacjentów z chorobą serca przed włączeniem lanreotydu może wystąpić bradykardia zatokowa. U pacjentów z bradykardią należy zachować ostrożność przy rozpoczynaniu leczenia lanreotydem,</p> <p>Ropocznając leczenie lanreotydem u pacjentów chorych na nowotwór neuroendokryny należy bezwzględnie wykluczyć guz jelita zwężający i (lub) zamykający jego światło).</p>	<p>silniejsze niż hamowanie wydzielania insuliny, które dodatkowo trwa krócej. Leczenie oktreatydem pacjentów z guzami wydzielającymi insulinę należy rozpoczynać w warunkach szpitalnych. Każda zmiana dawki wymaga ścisłej obserwacji stanu pacjenta. Częstsze podawanie oktreatydu w mniejszych dawkach może zmniejszyć potencjalne wahania stężenia glukozy we krwi.</p> <p>U pacjentów z cukrzycą typu 1 zapotrzebowanie na insulinę może się zmniejszać podczas stosowania oktreatydu. U pacjentów bez cukrzycy i pacjentów z cukrzycą typu 2 z częściowo zachowanymi rezerwami insuliny, podawanie oktreatydu może prowadzić do zwiększenia glikemii poposiłkowej.</p> <p>Długotrwałe leczenie oktreatydem może powodować zaburzenia tolerancji glukozy lub zaostrzenie istniejącej cukrzycy. Obserwowano również hipoglikemię. Należy o tym pamiętać i kontrolować stężenie cukru we krwi co 6 miesięcy lub częściej, jeśli to konieczne. Ponieważ po incydentach krwawienia z żyłaków przełyku istnieje większe ryzyko rozwoju cukrzycy insulinozależnej lub zmiany zapotrzebowania na insulinę u chorych z cukrzycą, konieczna jest rutynowa kontrola stężenia glukozy we krwi. Działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia trwają zazwyczaj nie dłużej niż 15 minut. Dolegliwości miejscowe można zmniejszyć, pozostawiając roztwór przed podaniem do czasu uzyskania temperatury pokojowej lub przez zastosowanie mniejszej objętości bardziej stężonego roztworu.</p> <p>Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego można zmniejszyć przez unikanie jedzenia w porze wykonywania wstrzyknięć, tzn. podawanie leku między posiłkami lub przed snem.</p> <p>Podczas leczenia oktreatydem może zwiększyć się zawartość tłuszczów w kale, co może mieć wpływ na czynność zewnątrzwydzielniczą trzustki. Wprawdzie dotychczas nie opisano niedoborów żywieniowych na skutek zaburzeń wchłaniania, podczas długotrwałego leczenia oktreatydem zaleca się kontrolowanie wydalania tłuszczów z kałem i w razie konieczności zastosowanie leczenia próbnego wyciągami trzustkowymi.</p>
<p>Opakowanie i postać farmaceutyczna</p>	<p>Sandostatin, Sandostatin LAR: roztwór do wstrzykiwań lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji</p> <p>Siroctid: roztwór do wstrzykiwań</p> <p>Octrin: roztwór do wstrzykiwań</p>	<p>Sandostatin, Sandostatin LAR: roztwór do wstrzykiwań lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji</p> <p>Siroctid: roztwór do wstrzykiwań</p> <p>Octrin: roztwór do wstrzykiwań</p>
<p>Podmiot odpowiedzialny</p>	<p>IPSEN PHARMA</p>	<p>Sandostatin, Sandostatin LAR: Novartis Pharma GmbH</p> <p>Siroctid: Chemi S.p.A.</p> <p>Octrin: Sandoz GmbH</p>
<p>Data pierwszej rejestracji i przedłużenia</p>	<p>Somatuline PR: (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu) dopuszczony do obrotu na terytorium Polski 21.06.1999 r.</p>	<p>Sandostatin: Został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego 28.12.1993 roku. Przedłużenia pozwolenia dokonywano: 11.03.1999 roku, 30.04.2004 roku oraz 29.04.2005 roku.</p> <p>Siroctid: 500 mikrogramów/ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce dopuszczony do obrotu na terytorium</p>

	<p>Przedłużenia pozwolenia dokonywano: 23.08.2004 r., 13.06.2005 r. oraz 12.12.2008 r.</p> <p>Somatuline AUTOGEL: (roztwór do wstrzykiwań) dopuszczony do obrotu na terytorium Polski 29.04.2004 roku. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 08.12.2008 r.</p>	<p>Polski na podstawie pozwolenia z dnia 12.04.2010 roku.</p> <p>Octrin: dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Sandoz GmbH 20.04.2011 roku.</p> <p>Sandostatin LAR: dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego 11.1999 roku. Przedłużenia pozwolenia dokonywano: 14.01.2005 roku, 19.01.2006 roku oraz 21.07.2008 roku.</p>
--	---	---

W chwili obecnej leczenie z zastosowaniem znakowanych radioizotopowo analogów SST finansowane jest w ramach chemioterapii niestandardowej. Świadczenie „chemioterapia niestandardowa” jest procedurą podania leku w terapii nowotworów realizowaną z wykorzystaniem substancji, które nie znajdują się w wykazie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów określonym w przepisach wydanych na podstawie art. 31d ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych w zakresie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego lub znajdując się w wymienionym wykazie substancji czynnych będą stosowane poza przyporządkowanym im tam kodem ICD-10. Realizacja świadczenia musi być poprzedzona pozytywnie zaopiniowanym przez właściwego konsultanta wojewódzkiego wnioskiem świadczeniodawcy, skierowanym do dyrektora oddziału wojewódzkiego Narodowego Funduszu Zdrowia.⁶

Ponadto, leczenie NET znakowanymi radioizotopowo analogami SST było finansowane dotychczas jako zgoda na leczenie w ośrodkach zagranicznych (ok. 7 tys. €/kurs, koszt całej terapii to ok. 28 tys. €) lub jako świadczenie za zgodą płatnika (do 2009 roku) lub jako hospitalizacja zachowawcza bez wskazania wykonanej procedury [**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**].

Zgodnie z danymi zamieszczonymi w opinii eksperta (JBC) w 2011 r. POLATOM wykonał 350 znakowań (90Y i 177Lu), natomiast w 2013 r. 295, co przekłada się (zakładając 4 cykle leczenia) na odpowiednio 90 i 73 pacjentów rocznie. Zidentyfikowanym źródłem finansowania dla terapii znakowanymi analogami są realizowane w ramach posiadanego kontraktu na leczenie szpitalne świadczenia z zakresu onkologii, endokrynologii, chirurgii. Należy mieć też na uwadze, iż w latach 2006 – 2009 znaczna liczba pacjentów była leczona w ramach projektów badawczych (źródło JBC- opinia eksperta).

Zgodnie z pismem Prezesa Narodowego funduszu Zdrowia nr NFZ/CF/DSOZ/2013/076/0517/W/10729/TOK z dnia 24 kwietnia 2013 r. w latach 2010-2012 r. terapia polegająca na podaniu wyznakowanych izotopowo analogów somatostatyny nie była finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej oraz nie była finansowana w ramach indywidualnych zgód poza granicami kraju.

Natomiast w piśmie nr NFZ/CF/DGL/2013/073/0118/W/094099/TC z dnia 10 kwietnia 2013 r., w odpowiedzi na pismo Prezesa AOTM AOTM-DS-431-5(14)/JP/2012 dotyczące zlecenia Ministra Zdrowia w spr. oceny zasadności usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia „zastosowanie schematu DOTA TATE + 90Y w rozpoznaniach wg ICD 10: C17, C25, C34, C75.9, C80 ” wykazano, iż w latach 2010-2012 3 ośrodki realizowały procedurę podania znakowanych 90Y analogów somatostatyny finansowaną w ramach chemioterapii niestandardowej.

4.5. Alternatywne technologie medyczne

4.5.1. Alternatywne interwencje rekomendowane we wnioskowanym wskazaniu

⁶ Załącznik nr 38 do zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 r.

W ramach niniejszego raportu skróconego przeszukano strony internetowe wybranych towarzystw i instytucji naukowych w celu odnalezienia rekomendacji postępowania klinicznego w przedmiotowym wskazaniu. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w guzach neuroendokrynych, w tym dwa polskie zalecenia.

We wszystkich odnalezionych rekomendacjach jako podstawowy sposób leczenia NET wymieniane jest leczenie chirurgiczne, jednakże w wielu przypadkach ze względu na znaczny stopień zaawansowania choroby metoda ta nie może być stosowana.

Podstawową rolę w leczeniu farmakologicznym NET odgrywają analogi SST (oktreotydy, lanreotydy) hamujące progresję choroby oraz pozwalające na kontrolowanie objawów choroby w guzach hormonalnie czynnych. Wszystkie agencje, których wytyczne odnaleziono, są zgodne, że głównym wskazaniem do leczenia SSTA jest opanowanie objawów guzów NET czynnych hormonalnie. Dodatkowo, wytyczne polskie zalecają tę terapię u pacjentów z progresją choroby z przerzutami, nawet kiedy nie występują objawy kliniczne. Zalecenia do stosowania SSTA różnią się zależnie od stopnia zaawansowania oraz umiejscowienia guza (wytyczne PSGN, NANETS). Analogii SST mogą być stosowane w połączeniu z ewerolimusem.

Podjęcie chemioterapii w leczeniu guzów NET powinno być uzależnione od lokalizacji, stopnia zaawansowania i indeksu proliferacji nowotworu, a także poprzedzona rozważeniem innych opcji leczenia, takich jak bioterapia i chirurgia paliatywna (PSGN, ENETS, NANETS). Szczegółowe wskazania do stosowania chemioterapii to: progresja nowotworów po wcześniejszej interwencji chirurgicznej – w przypadku guzów nisko zróżnicowanych oraz wysoko zróżnicowanych z wysokim indeksem proliferacyjnym, a także charakter progresywny wysoko zróżnicowanych guzów z niskim indeksem proliferacyjnym – po wcześniejszym nieskutecznym leczeniu chirurgicznym i biologicznym.

W guzach o niskim indeksie proliferacji wskazane są kombinacje leków: streptozocyna oraz 5-fluorouracyl lub/ oraz doksorubicyna, natomiast przy nowotworach z wysokim indeksem proliferacyjnym stosuje się cisplatynę lub karboplatinę z etopozydem. Wielolekowe schematy leczenia są bardziej skuteczne niż monoterapia (PSGN, ENETS, NANETS, ESMO). Innymi substancjami stosowanymi w chemioterapii są między innymi: paklitaksel, irynotekan, oksaliplatyna, fluorouracyl z folianem wapnia, kapecytabina, dakarbazyna, cyklofosfamid oraz temozolomid.

Chemioterapia GEP NET ma zastosowanie w zaawansowanym stadium choroby. W rakach neuroendokrynych chemioterapię można rozważyć w sytuacjach nawrotu po leczeniu chirurgicznym lub pierwotnego uogólnienia. Powszechnie zaleca się skojarzenie streptozocyny z doksorubicyną lub fluorouracylem.

Farmakoterapia INF- α ze względu na większą liczbę działań niepożądanych stanowi leczenie II rzutu. Inne substancje lecznicze, jak sunitynib i pazopanib, są stosowane głównie w leczeniu NET trzustki, w monoterapii lub w terapii skojarzonej m.in. z oktreotydem.

Tabela 13. Przegląd alternatywnych interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w NET

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	PSGN 2010 ⁷	<p><u>Leczenie chirurgiczne:</u> Leczeniem z wyboru GEP NET jest postępowanie chirurgiczne, którego zakres zależy od lokalizacji i biologii nowotworu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie radykalne (całkowita resekcja guza) - leczenie cytoredukcyjne (zmniejszenie masy nowotworu) - leczenie paliatywne (leczenie przerzutów, żółtaczki mechanicznej, niedrożności i krwawienia z przewodu pokarmowego, leczenie bólu)

⁷ Kos-Kudła B. i in., Zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynych układu pokarmowego rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych. Endokrynologia Polska 2008; 59 (1): 41-56.

		<p>W większości przypadków leczenie chirurgiczne nie jest możliwe, ze względu na znaczny stopień zaawansowania choroby w momencie rozpoznania</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Podstawową rolę w leczeniu farmakologicznym odgrywiają analogi SST - jest to „złoty standard” leczenia NET. Formy długodziałające umożliwiają stosowanie leku co 2-4 tyg. Formy krótkodziałające podawane są w przypadku konieczności szybkiego opanowania objawów GEP NET, np. przełomów rakowiaka - Wskazaniami do leczenia analogami SST są: opanowanie objawów czynnych hormonalnie NET (w tym leczenie przełomu rakowiaka, zaburzeń wodno-elektrolitowych w <i>VIP-oma</i> i in.) oraz leczenie pacjentów z progresją choroby z przerzutami, nawet przy braku objawów klinicznych. - Zaleca się stosowanie analogów SST w okresie okołoperacyjnym u chorych z guzami hormonalnie czynnymi, co ma uchronić między innymi przed wystąpieniem przełomu rakowiaka. - Analogi SST nie są leczeniem I rzutu w <i>insulinoma</i> i <i>gastrinoma</i>, ale mogą łagodzić objawy kliniczne choroby - INF-α ze względu na większą liczbę działań niepożądanych stanowi leczenie II rzutu w kontroli objawów klinicznych w guzach hormonalnie czynnych, jest też rzadziej stosowany w terapii antyproliferacyjnej w guzach nieczynnych hormonalnie. Leczenie INF-a może być zalecane dla guzów z indeksem proliferacyjnym mniejszym niż 2–3%. Jego działanie jest opóźnione, dlatego nie stosuje się go w leczeniu przełomu rakowiaka. - Istnieją rozbieżne opinie na temat korzyści wynikających ze skojarzonego stosowania analogów SST i INF-a <p><u>Chemioterapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Chemioterapia GEP NET ma zastosowanie w zaawansowanym stadium (niedoszczędność pierwotnego leczenia chirurgicznego lub nawrót po pierwotnym leczeniu i niemożność zastosowania paliatywnego leczenia miejscowego). Stosowanie chemioterapii z założeniem uzupełniającym po doszczętnym leczeniu chirurgicznym nie znajduje uzasadnienia w świetle obecnego stanu wiedzy. - Standardowym postępowaniem w przypadku progresji po leczeniu chirurgicznym GEP NET o niskim zróżnicowaniu histologicznym jest stosowanie chemioterapii z udziałem cisplatyny i etopozydu. Inny schemat przewiduje zastąpienie cisplatyny karboplatyną, i/lub dodatek paklitakselu. Nie zaleca się innych schematów. - W NET trzustki o wysokim zróżnicowaniu najwyższą aktywność w monoterapii wykazują streptozocyna, dokсорubicyna, fluorouracyl, dakarbazyna i temozolomid. Stosowanie schematów wielolekowych jest bardziej skuteczne w porównaniu z monoterapią. Powszechnie zaleca się skojarzenie streptozocyny z dokсорubicyną lub fluorouracylem.
Polska	PUO 2009 ⁸	<p>- Wybór metody leczenia zależy od stopnia zaawansowania choroby</p> <p><u>Leczenie chirurgiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Podstawową metodą leczenia jest leczenie chirurgiczne, mające na celu całkowite wyleczenie (resekcja) lub łagodzenie objawów choroby. <p><u>Chemioterapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Metody leczenia systemowego oraz radioterapia mają ograniczone zastosowanie w postępowaniu paliatywnym. - W rakach neuroendokrynnych chemioterapię można rozważyć w nowotworach o niskim stopniu zróżnicowania w sytuacjach nawrotu po leczeniu chirurgicznym lub pierwotnego uogólnienia. - W schematach leczenia stosuje się: dakarbazyna, streptozocyna,

⁸ <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>

		<p>fluorouracyl, doksorubicyna oraz cisplatyna i etopozyd.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wysokozróżnicowane raki neuroendokrynne jelita nie odpowiadają na chemioterapię i rozważa się ją tylko przy progresji, wobec niemożności lub niepowodzenia leczenia analogami SST. <p><u>Leczenie farmakologiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - We wszystkich czynnych guzach endokrynych, niezależnie od tego, czy są gruczolakami czy rakami, istotne znaczenie mają farmakologiczne metody zapobiegania lub łagodzenia objawów hipersekcji, swoiste dla typu guza.
Europa	ESMO 2012⁹	<p><u>Choroba zaawansowana/ z przerzutami:</u></p> <p><u>Leczenie chirurgiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Należy je rozważyć w przypadku zlokalizowanych przerzutów lub gdy >70% masy guza można poddać resekcji. - Leczenie chirurgiczne często jest wspomagane terapią systemową <p><u>Leczenie farmakologiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Analogi SST są standardową terapią zarówno czynnych i nieczynnych GET NET każdej wielkości (II, A) - INFα jest leczeniem II linii ze względu na istotne działania niepożądane; umożliwia kontrolę objawów u pacjentów, u których analogi SST nie dają zadowalających efektów - Analogi SST nie są rekomendowane w przerzutowym stadium NEC (III, B) - Ewerolimus, inhibitor kinazy mTOR może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem SST - Inne substancje lecznicze to sunitynib i pazopanib, stosowane głównie w leczeniu NET trzustki, w monoterapii lub w skojarzeniu z oktreotydem lub bewacyzumabem. Pazopanib jest lepiej tolerowany niż sunitynib ze względu na mniejsze działania niepożądane. <p><u>Chemioterapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Chemioterapia jest rekomendowana w NETs stadium G2 i G3 - U pacjentów z NET trzustki, u których wstąpiły nieoperacyjne przerzuty do wątroby rekomendowana jest terapia systemowa ze streptozotocyną i 5-fluorouracylem lub doksorubicyną (II, B) - NET trzustki może być leczony także temozolomidem w monoterapii lub z kapecytabiną (III, B) - W przypadku przerzutów do wątroby związanych z zaawansowanym stadium NET (G3), bez względu na lokalizację pierwotnego NET, rekomendowane jest szybkie rozpoczęcie terapii cisplatyną lub etopozydem. - Inne leki stosowane w terapii systemowej: oksaliplatyna, irynotekan
UK/Irlandia	NTS 2012¹⁰	<p><u>Leczenie chirurgiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Jest jedyną metodą całkowitego wyleczenia NET. Możliwość wykonania resekcji zależy od rozrostu i stopnia zaawansowania guza. <p><u>Leczenie farmakologiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Analogi SST: jest to jedyne leczenie hormonalne o udowodnionej skuteczności. Nadekspresja receptorów SST występuje w 75-95% NETs. Rekomendowane dawki oktreotydu o przedłużonym uwalnianiu to 12, 20 lub 30 mg co 4 tygodnie - Analogi SST znakowane izotopowo: PRRT zalecane u pacjentów z

⁹ Oberg K, Akerstrom G, Rindi G, Jelic S. and On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 2010; 21 (Supplement 5): v223–v227.

¹⁰ Ramage JK, Ahmed A, Ardill J et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). Gut 2012;61:6-32.

		<p>nieoperacyjnym, objawowym guzem neuroendokrynnym. Odpowiedzi na leczenie obserwowane są u pacjentów, u których inne opcje terapeutyczne nie mogą zostać zastosowane (Grade C).</p> <p>- INFα stosowany jest w monoterapii lub z analogiem SST, jeśli pacjent nie odpowiada na maksymalne dawki SST.</p> <p><u>Chemioterapia:</u></p> <p>- Pacjenci powinni otrzymywać chemioterapię w ramach badania klinicznego, jeśli jest to możliwe</p> <p>- Słabo zróżnicowane NETs należy leczyć schematami opartymi na platynie (II, B)</p> <p>- Pozostałe NETs (szczególnie guzy trzustki) leczone są schematem opartym na streptozocynie</p> <p><u>Celowana radioterapia analogami somatostatyny (PRRT):</u></p> <p>- jest standardem leczenia pacjentów z nieoperacyjnymi NETs</p>
USA	NCCN 2012 ¹¹	<p><u>Leczenie operacyjne:</u></p> <p>Jest podstawowym postępowaniem w NET, jeśli tylko można przeprowadzić resekcję guza</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne:</u></p> <p>- Pacjenci z chorobą przerzutową i NET czynnymi hormonalnie powinni być leczeni oktreotydem. Standardowe dawki to 20-30 mg i.m. co 4 tygodnie.</p> <p>- Ewerolimus może być stosowany u pacjentów z zaawansowaną chorobą przerzutową (kategoria 3)</p> <p>- Analogi SST znakowane radioizotopowo mogą być stosowane u pacjentów z zaawansowanym NET</p> <p>- Pacjenci z zaawansowanym, nieoperacyjnym NET trzustki: ewerolimus 10 mg/dzień lub sunitynib 37,5mg/dzień (kategoria 2A), chemioterapia - streptozocyna w monoterapii lub z doksorubicyną, tomozolamid w monoterapii lub z kapecytabiną (2A); oktreotyd (2B)</p>
Ameryka Północna	NANETS 2010 ^{12 13 14}	<p>NETs żołądka i trzustki:</p> <p><u>Leczenie operacyjne:</u></p> <p>Jest podstawowym postępowaniem, jeśli tylko można przeprowadzić resekcję guza</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne:</u></p> <p>- Insulinoma: diazoksyd, analogi somatostatyny i inhibitory mTOR (rapamycyna, everolimus) stosowane są w kontrolowaniu hipoglikemii</p> <p>- Gastrinoma: antagoniści receptora H2 i inhibitory pompy protonowej (prazole) umożliwiają kontrolę hipersekcji kwasu solnego w żołądku; analogi somatostatyny również są skuteczne w ograniczaniu hipersekcji gastryny i kwasu solnego</p> <p>- Inne NETs: długo działające analogi somatostatyny (oktreotyd, lanreotyd) są skuteczne w początkowym leczeniu <i>glucagnomas</i>, <i>VIPomas</i>, <i>GRFomas</i> i <i>somatostainomas</i>. U części pacjentów, u których terapia somatostatyną jest</p>

¹¹ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Neuroendocrine Tumors Version 1.2012

¹² Kulke MH i in., NANETS Treatment Guidelines, Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Stomach and Pancreas, Pancreas 2010, 39 (6): 735-752

¹³ Boudreaux JP i in., *The NANETS Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum*, Pancreas 2010, 39 (6): 753-766

¹⁴ Anthony LB i in., *The NANETS Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors (NETs), Well-Differentiated NETs of the Distal Colon and Rectum*, Pancreas 2010, 39 (6): 767-774

		<p>niewystarczająca, można rozważyć dodanie interferonu α lub monoterapię INFα.</p> <p><u>Leczenie zaawansowanych NETs trzustki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - resekcja przerzutów do wątroby, transplantacja, embolizacja/chemoembolizacja tętnicy wątrobowej, krioablacja - PRRT może wpłynąć na stabilizację choroby lub przynajmniej częściową odpowiedź - Tradycyjna chemioterapia: w przypadku dobrze zróżnicowanych NETs streptozocyna+fluorouracyl, streptozocyna+doksorubicyna, streptozocyna+doksorubicyna+fluorouracyl; w przypadku słabo zróżnicowanych NETs cisplatyna+etopozyd - Bioterapia: analogi SST z/bez INFα - Nowe chemioterapeutyki: temozolomid w monoterapii lub w schemacie z kapecytabiną <p>NETs jelit:</p> <p><u>Leczenie operacyjne:</u></p> <p>Jest podstawowym postępowaniem w NET, jeśli tylko można przeprowadzić resekcję guza</p> <p><u>Leczenie adjuwantowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Analogi somatostatyny: oktreotyd i lanreotyd - INFα: monoterapia lub w połączeniu z analogiem SST - Analogi SST i/lub INFα umożliwiają stabilizację choroby - inhibitory mTOR – ewerolimus nie jest uważany za standard, ale może być rozważony u pacjentów u których nie ma innych możliwości terapii - inhibitory VEGF (bewacyzumab) i kinazy tyrozynowej (sunitynib, sorafinib) - PRRT w badaniach klinicznych były związane z całkowitą odpowiedzią na poziomie 20-30%
Świat	ENETS 2012 15 16 17	<p><u>NETs żołądka i dwunastnicy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - NETs G2: rekomendowane jest jedynie leczenie chirurgiczne - NETs G3: rekomendowane jest leczenie chirurgiczne w połączeniu z chemioterapią <p>Leczenie zaawansowanej choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analogi SST mogą być stosowane w rakowiaku żołądka oraz w NETs G1 - NETs G3 mogą być leczone etopozydem z cisplatyną - U pacjentów z dobrze zróżnicowaną chorobą przerzutową należy rozważyć chemioterapię lub PRRT <p><u>NETs jelit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Leczenie chirurgiczne należy przeprowadzić jeśli to możliwe, w celu całkowitego wyleczenia lub jako leczenie paliatywne <p>Leczenie zaawansowanej choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> - analogi SST rekomendowane są jako leczenie I linii nieaktywnych hormonalnie NETs w fazie G1 i wolno postępujących - wczesne podawanie analogu SST i INFα w celach antyproliferacyjnych nie

¹⁵ Fave GD i in., *ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Gastroduodenal Neoplasms*, *Neuroendocrinology* 2012;95:74–87

¹⁶ Jensen RT i in., *ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes*, *Neuroendocrinology* 2012;95:98–119

¹⁷ Pape UF i in., *ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Neuroendocrine Neoplasms from the Jejunum-Ileum and the Appendix Including Goblet Cell Carcinomas*, *Neuroendocrinology* 2012;95:135–156

	<p>jest rekomendowane</p> <ul style="list-style-type: none"> - chemioterapia może być opcją terapeutyczną jeśli zawiodą inne - PRRT nie jest rekomendowane jako leczenie I linii, a jedynie w przypadku nieskutecznych innych terapii; - everolimus może być rozważany jedynie w postępującej chorobie i po nieskutecznym leczeniu SST <p><u>NETs trzustki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - analogi SST: ograniczanie objawów przełomu rakowiaka, zespołu rakowiaka oraz VIPomy. Nie są one jednak rekomendowane w przypadku insulinomy, kiedy nie wykazano na komórkach guza wysokiej ekspresji SSTR2 (ze względu na możliwość nasilenia hipoglikemii) i gastrinomy, jeśli tylko guzy te nie mają charakteru progresywnego. Należy rozważyć SST także dla innych czynnych hormonalnie guzów trzustki, dobrze zróżnicowanych - INFα nie jest zalecany w leczeniu guzów nisko zróżnicowanych, a także do leczenia antyproliferacyjnego - znakowane analogi SST można stosować w przypadku guzów nieczynnych hormonalnie - Zależnie od typu guza, jego stopnia zaawansowania oraz czynności hormonalnej zalecanymi lekami są dokсорubicyna, streptozocyna i, 5-fluorouracyl, a w guzach o niskim indeksie proliferacji lub nisko zróżnicowanych cisplatyna, etopozyd lub karboplatyna. Chemioterapia stosowana jest często po nieskuteczności innych dostępnych terapii.
--	--


4.5.2. Aktualna praktyka kliniczna we wnioskowanym wskazaniu

W poniższej tabeli zebrano opinie ekspertów dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w Polsce w leczeniu guzów neuroendokrynnych [na podstawie Zał.5] oraz opinii [REDACTED].

Tabela 14. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: guzy neuroendokrynne żołądkowo-trzustkowo-jelitowe, w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu w Polsce	
	stosowane obecnie w praktyce klinicznej	mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię
[REDACTED]	<p>Analogi SST PRRT Chemioterapia Radioterapia</p>	<p>Leczenie to nie powinno spowodować wyparcia innych procedur leczniczych stosowanych w tych nowotworach.</p>
[REDACTED]	<p>Interwencja chirurgiczna lub usunięcie endoskopowe zmiany pierwotnej - wyjściowe leczenie z zamiarem wyleczenia.</p> <p>Leczenie skojarzone z uwzględnieniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • długo-działających analogów SST, • chemioterapii systemowej (cytotoksycznej), • peptydowej receptorowej terapii radioizotopowej (PRRT). <p>Inne typy leczenia miejscowego, sporadycznie stosowane: termoablacja, embolizacja, radioembolizacja.</p>	<p>Wnioskowana technologia nie będzie zastępowała innych form leczenia, a w zaawansowanych, nieresekcyjnych NET może stanowić jedyną skuteczną opcję leczenia.</p>
[REDACTED]	<p><i>„W przypadku pacjentów z guzami neuroendokrynnymi postępowanie terapeutyczne zależy od ustalonego rozpoznania histopatologicznego wraz z oceną stopnia</i></p>	<p>Wnioskowana technologia nie posiada alternatywnej technologii – leczenie pacjentów</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu w Polsce	
	stosowane obecnie w praktyce klinicznej	mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię
	<p>zróżnicowania nowotworu, ale istotna jest również lokalizacja guza pierwotnego, warunkująca często przebieg kliniczny choroby, jak również stopień zaawansowania procesu nowotworowego. Ponadto przy wyborze metody leczenia w przypadku pacjentów z guzami neuroendokrynnymi istotne znaczenie ma również obecność objawów klinicznych związanych z potencjalną czynnością hormonalną guza, jak również stan kliniczny pacjenta. Wybór odpowiedniej opcji terapeutycznej powinien być, zatem dostosowywany indywidualnie dla każdego pacjenta.</p> <p>Radykalne leczenie chirurgiczne jest skuteczną metodą uwalniającą od choroby, a jego efektywność zależy od prawidłowej przed- i śródoperacyjnej lokalizacji guza. Należy podkreślić, że leczenie chirurgiczne należy rozważyć w każdym stopniu zaawansowania choroby nowotworowej i może ono dotyczyć usunięcia ogniska pierwotnego lub zmian przerzutowych. Ponadto w przypadku zmian przerzutowych w wątrobie, szczególnie przy współwystępowaniu objawów klinicznych związanych z czynnością hormonalną guza neuroendokrynnego, poza zabiegami resekcyjnymi możliwe jest również zastosowanie technik termoablacji, embolizacji, chemoembolizacji oraz radioembolizacji. U części pacjentów rozważany powinien być również przeszczep wątroby</p> <p>W przypadku pacjentów z czynnymi hormonalnie guzami neuroendokrynnymi podstawą leczenia objawowego są analogi somatostatyny, głównie w postaci dhjgodziałającej, leki te redukują sekrecję hormonów i substancji biologicznie czynnych, kontrolują one objawy choroby i znacząco poprawiają jakość życia. Analogii somatostatyny wykazują działanie antyproliferacyjne, pośrednie ich działanie dotyczy też hamowania angiogenezy, indukcji apoptozy oraz wpływu na układ immunologiczny, a w szczególności na proliferację limfocytów i syntezę immunoglobulin.</p> <p>Chemioterapia systemowa powinna być rozważana w przypadku pacjentów z nisko zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi. W przypadku pacjentów z wysoko zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi, z uwagi na biologię tych nowotworów, chemioterapia nie jest skuteczną metodą leczenia. Inhibitor kinazy tyrozynowej mTOR - everolimus oraz inhibitor wielu kinaz tyrozynowych - sunitynib stanowią nowe możliwości leczenia celowanego u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki”.</p> <p>Radioterapia izotopowa z użyciem analogów somatostatyny (DOTA-TOC, DOTA-TATE) znakowanych ⁹⁰Y lub ⁷⁷Lu powinna być rozważana w przypadku pacjentów z rozsiazanymi guzami neuroendokrynnymi, szczególnie NET G1 oraz NET G2, zarówno czynnymi, jak i nieczynnymi hormonalnie, niezależnie od punktu wyjścia nowotworu. Radioterapia</p>	<p>zależy od licznych czynników i nie jest możliwe jednoznaczne sprecyzowanie technologii, która może wyprzeć PRRT.</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu w Polsce	
	stosowane obecnie w praktyce klinicznej	mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię
	<i>izotopowa z użyciem analogów somatostatyny (PRRT) jest również skuteczną metodą leczenia w przypadku nieresekcyjnych guzów neuroendokrynych, W części przypadków może być rozważana jako leczenie neoadjuwantowe umożliwiające, poprzez zmniejszenie rozmiarów ogniska pierwotnego czy zmian przerzutowych, interwencję chirurgiczną. Warunkiem koniecznym do zastosowania tej metody leczenia jest potwierdzenie ekspresji receptorów somatostatynowych w guzie pierwotnym i/lub w zmianach przerzutowych badaniami obrazowymi (scyntygrafia receptorowa lub PET/TK z zastosowaniem znakowanych analogów somatostatyny)”.</i>	
	Analogi SST PRRT Chemioterapia Radioterapia Inhibitory mTOR i kinazy tyrozynowej Terapie oparte o 131-I	leczenie inhibitorami mTOR (net trzustki)

4.5.3. Aktualny stan finansowania w Polsce

Leczenie chirurgiczne

Pierwszą podejmowaną metodą leczenia GEP NET jest zabieg chirurgiczny. Interwencje chirurgiczne finansowane jest ze środków publicznych w zakresie leczenia szpitalnego i rozliczenie zgodnie z wyceną zamieszczoną w załączniku Zgodnie z załącznikiem nr 1 do Zarządzenia Nr 90/2012/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 11 grudnia 2012 r.

Interferon

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w ocenianym wskazaniu interferon jest zalecany u pacjentów guzami Net w terapii skojarzonej z SSTA z wyjątkiem terapii przełomu rakowiaka. Interferon α może być stosowany jako leczenie w razie nieskuteczności lub niewystarczającego ograniczania objawów choroby przez SSTA w guzach o niskim indeksie proliferacyjnym, ze względu na słabsze działanie i wolniejsze opanowanie objawów klinicznych. W chwili obecnej nie jest refundowany we wskazaniu: guzy NET.

Analogi somatostatyny

Preparaty zawierające analogi somatostatyny są refundowane w Polsce w leczeniu objawów hipersekcji, występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych w zakresie wskazań rejestracyjnych i znajdują się w katalogu substancji czynnych, stosowanych w chemioterapii nowotworów. Szczegółowe zestawienie substancji czynnych łącznie ze sposobem oraz poziomem odpłatności zamieszczono w Załączniku nr 4.

Chemioterapia

Zalecane przez wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu chemioterapeutyki znajdują się w katalogu substancji czynnych, stosowanych w chemioterapii, zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. W zakresie wskazań refundowanych dla tych leków znajdują się m.in. guzy jelita cienkiego, żołądka trzustki oskrzeli i płuc, gruczołów wydzielania wewnętrznego i o nieokreślonym umiejscowieniu, dzięki czemu możliwa jest finansowanie przez płatnika publicznego ww.

substancji dla pacjentów z GEP NET. Szczegółowe zestawienie substancji czynnych łącznie ze sposobem oraz poziomem odpłatności zamieszczono w Załączniku nr 4.

Ponadto w wytycznych oprócz leków umieszczonych w katalogu chemioterapii, jako składowa terapii wysokozróżnicowanych guzów GEP NET wymieniana jest streptozotocyna sprowadzana w ramach importu docelowego. Streptozotocyna stosowana w schematach leczenia z doksarybicyną i/lub fluorouracylem.

Pozostałe opcje terapeutyczne

Zgodnie z dostępnymi danymi sunitynib (Sutent) oraz ewerolimus (Afinitor) są finansowane w ramach chemioterapii niestandardowej u pacjentów z nieresekcyjnymi, zaawansowanymi czynnymi hormonalnie guzami NET trzustki. Należy nadmienić, iż program chemioterapii niestandardowej funkcjonuje jako ścieżka refundacyjna do końca 2013 r.

4.5.4. Wybór komparatora

W świetle dostępnych danych naukowych oraz opinii ekspertów uznano, iż najlepszymi komparatorami dla ocenianego świadczenia, finansowanymi ze środków publicznych i stosowanymi w aktualnej praktyce klinicznej będzie chemioterapia systemowa w schemacie streptozotocyna z fluorouracylem i/lub doksorubicyną.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej wskazaniem do terapii PRRT są potwierdzone histopatologicznie guzy NET o wysokim stopniu zróżnicowania. Jednocześnie w tym samym wskazaniu wg wspomnianych wytycznych zalecaną opcję terapeutyczną stanowi chemioterapia złożona ze streptozotocyny i fluorouracylu i/lub doksorubicyny. W związku z powyższym w niniejszym raporcie, jako komparator (technologię, która może zastąpić PRRT) wybrano chemioterapię w powyższych schematach.

5. Ocena efektywności klinicznej i praktycznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania schematu 90Y-DOTATATE, 177Lu-DOTATATE oraz 90Y/177Lu-DOTATATE u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi niezależnie od ich umiejscowienia.

W analizie klinicznej posłużono się badaniami zidentyfikowanymi przez firmę NUEVO HTA w ramach przeglądu wykonanego na potrzeby raportu dotyczącego zakwalifikowania świadczenia „Zastosowanie znakowanych radioizotopowo peptydów w leczeniu chorych na nieoperacyjne guzy neuroendokrynnego” [Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.]. W ramach procesu analitycznego w Agencji przeprowadzono wyszukiwanie aktualizacyjne w dniu 2 października 2013 z wykorzystaniem strategii wyszukiwania opartej jedynie na nazwie interwencji. W związku z powyższym wyszukiwanie nie zostało zawężone do określonej populacji, określonego typu badań bądź komparatora. Ostatecznie oprócz wcześniej zidentyfikowanych 12 badań¹⁸ (Pach 2012, Kunikowska 2011, Sowa-Staszczak 2011a, Sowa-Staszczak 2011b, Bodei 2011, Ezziddin 2011, Ćwikła 2010, Sward 2010, van Essen 2010, Seregni 2010, Kwekkeboom 2008, Hubalewska-Dydejczyk 2008) włączono kolejnych 5 badań (Kunikowska 2013, Sansovini, Gupta 2012, Ćwikła 2009). Ponadto, uwzględniono również wyniki z wielośrodkowego rejestru klinicznego przedstawione w publikacji Hörsch 2013).

5.1. Badania włączone do analizy klinicznej

Do analizy klinicznej włączono łącznie 15 badań jednoramiennych:

- I. 1 badanie prospektywne: Kunikowska 2013
- II. 4 badania fazy II/ I-II: Sansovini 2010, Bodei 2011, Ćwikła 2010, Seregni 2010, Ćwikła 2009
- III. 1 badanie retrospektywne: Ezziddin 2011
- IV. 9 opisów serii przypadków: Gupta 2012, Pach 2012, Kunikowska 2011, Sowa-Staszczak 2011a, Sowa Staszczak 2011b, Sward 2010, Van Essen 2010, Kwekkeboom 2008, Hubalewska-Dydejczyk 2008

¹⁸ Włączano jedynie badania opublikowane w pełnych tekstach w związku z tym abstrakty Toumpanakis 2010 oraz Baum 2007 uwzględnione w raporcie „Zastosowanie znakowanych radioizotopowo peptydów w leczeniu chorych na nieoperacyjne guzy neuroendokrynnego” pominięto.

Tabela 15. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Kryteria włączenia/wykluczenia	Populacja	Punkty końcowe
<p>Kunikowska 2013 (z uwzględnieniem pacjentów z badań Kunikowska 2011 oraz Ćwikła 2010)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> bd</p>	<p>Badanie prospektywne wieloośrodkowe (Polska)</p> <p>Okres obserwacji: 12 msc</p>	<p><u>90Y-DOTATATE (71%);</u> <u>177Lu-DOTATATE (17%);</u> <u>90Y/177Lu-DOTATATE (12%)</u></p> <p>Liczba kursów: 3-5 Dawka/kurs: średnia 7.4 GBq/ m² Czas między kursami: 4-8 tyg</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> •pozytywny wynik SRS, wychwyty w miejscu guza oraz obecność przerzutów, ocenione w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania; •dla guzów neuroendokrynnych potwierdzony histologicznie przerzutowy lub nieoperacyjny charakter guza; •dla innych guzów, potwierdzenie obecności guza w badaniu histologicznym, progresja pomimo stosowania konwencjonalnych metod leczenia, pozytywny wynik SRS; •Hb \geq 10 g/dl; WBC \geq 2×10^9/L; PLT \geq 90×10^9/L; klirens kreatyniny > 40 mL/min; •wskaźnika sprawności Karnofsky'ego \geq 60; •oczekiwana długość życia > 3 msc; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> •ciąża lub karmienie piersią 	<p>Liczebność populacji: 358 (dane dostępne dla n=299, do analizy włączono n=233)</p> <p>Wiek [średnia, zakres]: bd</p> <p>Charakterystyka guzów: Potwierdzone histologicznie przerzutowe lub nieoperacyjne guzy neuroendokrynne (n=269):</p> <ul style="list-style-type: none"> •Guzy wywodzące się z jelita przedniego (n=126); •Guzy wywodzące się z jelita środkowego (n=96); •Guzy wywodzące się z jelita tylnego (n=11); •Guzy o nieznanym pochodzeniu (n=36); <p>Gwiaździak (n=20); Rak rdzeniasty tarczycy (n=4); Guz chromochłonny złośliwy (n=1); Zespoły mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (n=1); Zespół von Hippel-Lindau (n=1); Nowotwór miednicy mniejszej (n=1); Nowotwór przestrzeni zaotrzewnowej (N=1)</p>	<ul style="list-style-type: none"> •przeżywalność ogólna (OS); •czas do progresji choroby (PFS); •stabilizacja choroby (SD); •progresja choroby (PD); •całkowita remisja (CR); •bezpieczeństwo (toksyczność hematologiczna i nerkowa)
<p>Sansovini 2013</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Istituto Oncologico Romagnolo, Italian Association for Cancer Research</p>	<p>Badanie jednoramienne, fazy II, open-label</p> <p>Okres obserwacji: 24 msc</p>	<p><u>177Lu-DOTATATE</u></p> <p>Liczba kursów: 5 (zaplanowano) Dawka/kurs: średnia 3.7 lub 5,5 GBq, w zależności od obecności czynników ryzyka dla zaburzeń funkcjonowania nerek i szpiku kostnego Dawka całkowita: 18,5 GBq lub 27,8 GBq Czas między kursami: 6-8 tyg</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> •>18 r.ż.; •potwierdzony histologicznie nieresekcyjny, lub z przerzutami, guz z ekspresją receptorów sst2 (pozytywny wynik badania scyntygraficznego z wykorzystaniem Octreoscanu); •dozwolone wcześniejsze leczenie oktreotydem/lanreotydem (\geq4 tyg. dla długodziałających preparatów i >72h dla preparatów krótkodziałających) oraz cytotoksyczną chemio- lub radioterapią (>1 msc przed i >2 msc po PRRT) •ECOG \leq 2; •prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego, nerek i wątroby (krwinki białe $> 2,5 \times 10^9$/l, hemoglobina >10g/dl; płytki $> 100 \times 10^9$/l; bilirubina <2,5 mg/dl; kreatynina <2,0 mg/dl) 	<p>Liczebność populacji: 52 (grupa FD otrzymująca wyższą dawkę promieniowania – n= 26; grupa RD otrzymująca niższą dawkę promieniowania – n=26); M: 30, K:22</p> <p>Wiek [średnia, zakres]: 61 (26-82)</p> <p>Charakterystyka guzów: Guzy neuroendokrynne trzustki (G1, G2)</p>	<p>I-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> •kontrolowanie choroby (DCR): CR+PR+SD <p>II-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> •bezpieczeństwo; •przeżycie wolne od progresji (PFS); •przeżywalność ogólna (OS); •bezpieczeństwo (toksyczność nerkowa)

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Kryteria włączenia/wykluczenia	Populacja	Punkty końcowe
			Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> •kobiety w ciąży oraz matki karmiące; •oczekiwana długość życia <6 msc; •wcześniej zdiagnozowane nowotwory złośliwe 		
Gupta 2012 <u>Źródła finansowania:</u> bd	Opis serii przypadków Okres obserwacji:	<u>177Lu-DOTATATE</u> Liczba kursów: 2-6 Dawka na kurs: 3,7-74 GBq Dawka całkowita: 29,6 GBq (o ile dawka napromieniowania dla nerek nie przekroczyła 23 Gy) Czas między kursami: 10-12 tygodni	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • wiek >18 lat; • Wysoka ekspresja receptorów somatostatynowych potwierdzona w badaniu PET-CT z wykorzystaniem znacznika 68Ga-DOTATOC Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> •zbyt niski wychwyty 177Lu-DOTATATE 	Liczebność populacji: 47 Wiek [lata, zakres]: Charakterystyka guzów: Guzy neuroendokrynne (NET) <u>Utrata z badania:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 2 pacjentów po otrzymaniu pierwszej dawki leczenia oraz 2 pacjentów po otrzymaniu drugiej dawki 	<ul style="list-style-type: none"> •bezpieczeństwo (toksyczność nerkowa i hematologiczna)
Pach 2012 <u>Źródła finansowania:</u> bd	Opis przypadków Okres obserwacji: 36 msc	<u>90Y-DOTATATE;</u> <u>177Lu-DOTATATE;</u> <u>90Y/177Lu-DOTATATE</u> Pierwszy cykl PRRT: Liczba kursów: 4-5 Dawka/kurs: 3.7 GBq Dawka całkowita: 1 cykl - 7.4 GBq/m ² Czas między kursami: 4–8 tyg. <u>Drugi cykl PRRT:</u> Liczba kursów: 1-4 (1 dla n=5, 2 dla n=3, d dla n=6, 4 dla n=2) Dawka średnia: 8,14 GBq	Kryteria włączenia: Progresja choroby u pacjentów wcześniej leczonych PRRT, określana za pomocą badań diagnostycznych (TK, MRI, PET-TK, SPECT) oraz wzrostu chromograniny A (CgA). Pacjenci ci byli włączani do II cyklu PRRT.	Liczebność populacji: 16 (M:7; K:9) Wiek [lata, zakres]: średnia 54.3 (9.43) Charakterystyka guzów: Rozsiane lub nieoperacyjne guzy neuroendokrynne: <ul style="list-style-type: none"> •guzy wywodzące się z jelita przedniego (n=10) (w tym n=5 z nieczynnym hormonalnie NET trzustki; złośliwa insulinoma (n=1); •guzy wywodzące się z jelita środkowego (G2) (n=6) 	<ul style="list-style-type: none"> •stabilna choroba (SD); •progresja choroby (PD); •odpowiedź częściowa (PR); •zgon; •bezpieczeństwo
Kunikowska 2011 <u>Źródła finansowania:</u>	Badanie prospektywne (Polska) Okres obserwacji:	<u>90Y-DOTATATE (gr. A);</u> <u>90Y/177Lu-DOTATATE (gr B.)</u> Liczba kursów: 3 - 5 Dawka/kurs: 2.2 - 3.7 GBq/m ² pc	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> •pozytywny wynik SRS, wychwyty w miejscu guza i przerzutów większy niż w wątrobie •potwierdzony histologicznie guz NET, nieoperacyjny lub z przerzutami •Hb ≥ 10 g/dl; WBC ≥2×10⁹/l; PLT ≥ 90×10⁹/l 	Liczebność populacji: 50 (gr. A:25; gr. B:25) Wiek [lata, zakres]: gr. A: 57,3±10,6; gr. B: 56±11,6 Charakterystyka guzów: Potwierdzony histopatologicznie przerzutowy NET	<ul style="list-style-type: none"> •przeżywalność ogólna (OS); •okres bez nawrotów choroby (EFS) – [SD,RD,PD];

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Kryteria włączenia/wykluczenia	Populacja	Punkty końcowe
		Dawka całkowita: skalkulowana 7.4 GBq/m ² Czas między kursami: 40-49 dni	<ul style="list-style-type: none"> •CrCl > 40 ml/min •KFS ≥ 60 •oczekiwana długość życia > 3 msc Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> •ciąża lub karmienie piersią 	<ul style="list-style-type: none"> •guzy wywodzące się z jelita przedniego – gr.A: 12, gr.B: 13; •guzy wywodzące się z jelita środkowego – gr.A: 11; gr.B: 8; •guzy wywodzące się z jelita tylnego – gr.A:1; gr. B:1; •Zespoły mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej – gr.B:1 •Zespół von Hippel-Lindaua – gr.B:1 •inne o nieznanym pochodzeniu – gr.A: 1, gr.B: 1 	<ul style="list-style-type: none"> •bezpieczeństwo
Sowa-Staszczak 2011a <u>Źródła finansowania:</u>	Opis serii przypadków Okres obserwacji: 24 msc	<u>90Y-DOTATATE</u> Liczba kursów: 3-5 Dawka/kurs: 3.7 GBq Dawka sumaryczna: do 7,4 GBq/m ² Czas między kursami: 4-9 tyg.	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> •NET potwierdzony histopatologicznie; •pozytywny wynik obrazowania SSTA znakowanym [^{99m}Tc-EDDA/HYNIC] oktreatatem; •progresywna postać choroby wg RECIST ≥ 20% wzrost rozmiaru przynajmniej 1 zmiany nowotworowej (również u pacjentów, u których zastosowano inne metody terapeutyczne) lub nieoperacyjny pierwotny guz i/lub brak kontroli objawów przy zastosowaniu bioterapii; •morfologia krwi: WBC > 3,000/μl, PLT > 100,000 /μl, Hb > 10 g/L; •parametry nerkowe: azot mocznikowy < 10 mmol/L, kreatynina < 160 μmol/L, GFR > 30 mL/min Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> •KFS < 50; •okres ciąży lub laktacji; u kobiet w wieku rozrodczym wymagana skuteczna antykoncepcja; •chemioterapia systemowa ≤ 6 msc przed PRRT; 	Liczebność populacji: 46 (M: 19; K:27) Wiek [lata, zakres]: średnia 59.7 (31–78) Charakterystyka guzów: Rozsiany lub nieoperacyjny guz neuroendokryny: <ul style="list-style-type: none"> •guzy wywodzące się z jelita przedniego (n=26) (w tym NET trzustki (n=18)); • guzy wywodzące się z jelita środkowego – 11 (w tym: jelito grube (n=2), rdzeniasty rak tarczycy (n=4), inne o nieznanym pochodzeniu (n=3)) 	<ul style="list-style-type: none"> •przeżywalność ogólna (OS); •czas wolny od progresji (PTS); •częściowa remisja; •stabilizacja choroby (SD); •bezpieczeństwo
Sowa-Staszczak 2011b <u>Źródła finansowania:</u>	Opis serii przypadków (Polska) Okres obserwacji: średnio 19(±13)	<u>90Y-DOTATATE;</u> <u>90Y/177Lu-DOTATATE</u> (n=1) Liczba kursów: 4-5 Dawka/kurs: 3.7 GBq Dawka sumaryczna: do	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> •pozytywny wynik SRS; •KPS > 70%; •chemioterapia na nie później niż 6 msc przed PRRT 	Liczebność populacji: 14 (M:5; K:9) Wiek [lata, zakres]: średnia 56.1 (12.8) Charakterystyka guzów: NET przerzutowy i/lub nieoperacyjny (guz trzustki hormonalnie nieczynny – NFPNTs)	<ul style="list-style-type: none"> •stabilna choroba (SD); •progresja choroby (PD); •Odpowiedź

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Kryteria włączenia/wykluczenia	Populacja	Punkty końcowe
	msc	7,4 GBq/m ² Czas między kursami: 4-9 tyg.			częściowa (PR)
Bodei 2011 <u>Źródła finansowania:</u>	Prospektywne, otwarte, faza I-II, analiza okresowa (Włochy) Okres obserwacji: 24 msc	<u>177Lu-DOTATATE</u> Dawka całkowita: 29.2 GBq Czas między kursami: 6-9 tyg.	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> •pozytywny wynik obecności guza w badaniu OctreoScan; •histologicznie potwierdzona obecność nieoperacyjnej lub przerzutowej (sst2) postaci nowotworu; •wiek > 21 lat; •KFS >60; •prawidłowe funkcje szpiku kostnego, nerek oraz krwi [WBC >2,500/μl, Hb >10 g/dl, PLT >100,000/μl, bilirubina <2.5 mg/dl, kreatynina <2.0 mg/dl] Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> •okres ciąży lub laktacji •LE < 6 msc •wcześniejsza obecność nowotworów złośliwych 	Liczebność populacji: 51 (M:26; K:25) Wiek [mediana, zakres]: 57 (30–79) Charakterystyka guzów: Nieoperacyjny/przerzutowy głównie NET: <ul style="list-style-type: none"> •oskrzeli – 5; •trzustki – 14; •dwunastnicy - 3; •jelito kręte – 19; •wyrostka – 1; •odbytnicy i esicy – (2%), •nieznanego pochodzenia – 3 	<ul style="list-style-type: none"> •odpowiedź całkowita (CR); •Odpowiedź częściowa (PR); •Odpowiedź minimalna (MR)
Ezziddin 2011 <u>Źródła finansowania:</u> bd	Badanie retrospektywne	<u>177Lu-DOTATATE</u> Liczba kursów: 4 Dawka/kurs: średnia aktywność kursu 8.1 (±0.98) GBq Czas między kursami: 10-14 tyg.	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> •potwierdzony histologicznie, nieoperacyjny, GEP NET z przerzutami do kości (BM) •właściwy wychwyt radioizotopu w miejscu guza (≥ wychwyty przez wątrobę w obrazowaniu wyjściowym) •GFR > 30 mL/min/1.73 m², WBC > 2x10⁹ L, PLT > 70x10⁹ L Kryteria wykluczenia: Nie zdefiniowano	Liczebność populacji: 42 (M: 24; K:16) Wiek [średnia, zakres]: 62 (44, 88) Charakterystyka guzów: Dobrze zróżnicowane GEP NET: <ul style="list-style-type: none"> •trzustkowe (n=12); •nietrzustkowe (n=30), w tym: <ul style="list-style-type: none"> o guzy wywodzące się z jelita przedniego (n=4); o guzy wywodzące się z jelita środkowego (n=9); o guzy wywodzące się z jelita tylnego (n=3); o guzy o nieznanym pochodzeniu (n=12) 	<ul style="list-style-type: none"> •przeżywalność ogólna (OS); •całkowita regresja (CR); •częściowa regresja (PR); •minimalna regresja (MR); •stabilna choroba (SD); •progresja choroby (PD)
Ćwikła 2010 <u>Źródła finansowania:</u> bd	Badanie prospektywne, fazy II, open-label, jednośrodkowe (Polska)	<u>90Y-DOTATATE</u> Liczba kursów: 2 Dawka/kurs: średnia 3.7 GBq Dawka całkowita: średnia 11.2 GBq (4.1-	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> •diagnoza NET potwierdzona histologicznie; •WHO grupa 2; •rozległa, przerzutowa choroba; •progresja potwierdzona klinicznie, 	Liczebność populacji: 60 (M:28; K=32) Wiek [lata, zakres]: 53 (23-73) Charakterystyka guzów: Rozległy, progresywny GEP NET: <ul style="list-style-type: none"> •guzy wywodzące się z jelita środkowego – 25, 	<ul style="list-style-type: none"> •I-rzędowe: •Czas do progresji choroby (PFS); •Przeżywalność

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Kryteria włączenia/wykluczenia	Populacja	Punkty końcowe
	Okres obserwacji: 24 msc	16.2; max 15.2) Czas między kursami: średnia 7 (6-9) tyg	biochemicznie [CgA i kwas 5-hydroksyindoloocetowy] i/lub obrazowo [CT lub scyntygrafia receptorowa (SRS)]; •brak wcześniejszego leczenia SSTA znakowanymi radioizotopowo; Kryteria wykluczenia: •Hb < 8 g/dl, WBC< 2x10 ³ /ml; PLT <80x10 ³ /ml; poziom kreatyniny>1.2 mg/dl lub GFR < 30 ml/min; •status WHO 3-4; •ciąża; •mielosupresja; •niewydolność nerek	•guzy wywodzące się z jelita środkowego – 29, •pochodzenie nieznanne – 6	ogólna (OS); •Odpowiedź częściowa (PR); •stabilna choroba (SD); •Progresja choroby (PD); •bezpieczeństwo (toksyczność hematologiczna)
Sward 2010 <u>Źródła finansowania:</u> Swedish Research Council, Swedish Cancer Society, King Gustav V Jubilee Clinic Cancer Research Foundation	Opis serii przypadków (Szwecja) Okres obserwacji: średnia: 5 msc	<u>177Lu-DOTATATE</u> Liczba kursów: 2-5 (med.=4) Dawka/kurs: 8 GBq Czas między kursami: 6 tyg.	Kryteria włączenia: •GEP NET z progresją pomimo leczenia różnymi schematami terapeutycznymi; •wychwyty radioizotopu w miejscu guza (≥ 2X wychwyty przez wątrobę w obrazowaniu wyjściowym) Kryteria wykluczenia: Nie zdefiniowano	Liczebność populacji: 26 (w analizie uwzględniono 16) Wiek [lata, zakres]: bd Charakterystyka guzów: Rozsiane GEP NET •trzustka – 10; •rakowiak (wywodzący się z jelita środkowego) – 10; •rakowiak (odbytnicy) – 3; •rakowiak (płuc) -1; •gastrinoma – 1; •NET przedkrzyżowy – 1	•odpowiedź całkowita (CR); •odpowiedź częściowa (PR); •stabilna choroba (SD); •progresja choroby (PD); •odpowiedź biochemiczna (P-CgA); •bezpieczeństwo
van Essen 2010 <u>Źródła finansowania:</u> bd	Opis serii przypadków (Holandia) Okres obserwacji: mediana: 5 msc	<u>177Lu-DOTATATE</u> Liczba kursów: 2 Dawka/kurs: 7.4 GBq (rzadziej 3.7 GBq) Dawka całkowita: 14.8 GBq (za wyjątkiem n=4) Czas między kursami: 6-10 tyg.	Kryteria włączenia: •pacjenci z odpowiedzią na leczenie 177Lu-oktreotatem (18.5–29.6 GBq) •progresja choroby •wychwyty radioizotopu w miejscu guza co najmniej w tej samej wysokości lub wyższy jak wychwyty przez wątrobę w obrazowaniu wyjściowym •pozytywny wynik SRS •KPS ≥ 50	Liczebność populacji: 42 (analizowano n=33) Wiek [mediana, zakres]: 57 (35-75) Charakterystyka guzów: Guzy neuroendokrynne: •rakowiak – 20; •oskrzeli – 3; •żołądka – 1; •odbytnicy – 1; •jelita środkowego – 15; •NET trzustki – 8;	•czas do progresji (TTP); •progresja choroby (PD); •stabilizacja choroby (SD); •odpowiedź częściowa (PR); •odpowiedź minimalna

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Kryteria włączenia/wykluczenia	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> Hb \geq 5,5 mmol/L, WBC \geq 2X10⁹/L, PLT \geq 80x10⁹ /L, stężenie kreatyniny \geq 150 mikromola/L, CrCl \geq 40ml/L Kryteria wykluczenia: Nie zdefiniowano	<ul style="list-style-type: none"> NET nieznanego pochodzenia – 5 	(MR); <ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo
Seregni 2010 <u>Źródła finansowania:</u> Italian Association for Cancer Research	Badanie Prospektywne, II fazy (Włochy) Okres obserwacji: mediana: 6,6 (3-16) msc	<u>90Y/177Lu-DOTATATE</u> Liczba kursów: 4 Dawka/kurs: 177Lu-DOTATATE: 5,55 GBq 90Y-DOTATATE 2,6 GBq Czas między kursami: 6 tyg.	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> histologicznie potwierdzony NET oczekiwana długość życia >3 msc wychwył radioizotopu w miejscu guza co najmniej w tej samej wysokości lub wyższy jak wychwył przez wątrobę w obrazowaniu wyjściowym prawidłowe funkcje organów Kryteria wykluczenia: Nie zdefiniowano	Liczebność populacji: 26 (M:17; K:9) (analizowano n=15) Wiek [średnia, zakres]: 57 Charakterystyka guzów: Potwierdzony histologicznie guz neuroendokryny (n=15): <ul style="list-style-type: none"> trzustka – 5; o nieznanym pochodzeniu – 3; przyzwojak – 2; jelita – 5; oskrzela atypowy – 1 	<ul style="list-style-type: none"> częściowa remisja (PR); stabilizacja choroby (SD); progresja choroby (PD); bezpieczeństwo
Ćwikła 2009 <u>Źródła finansowania:</u> Minister Zdrowia, Minister Nauki i Szkolnictwa Wyższego	Badanie prospektywne, open-label Okres obserwacji: 24 msc	<u>90Y-DOTATATE</u> Liczba kursów: 3 Dawka/kurs: średnio 3,82 GBq Dawka całkowita: 11,2 GBq Czas między kursami: 7 (6 – 9) tygodni	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> potwierdzony histologicznie guz neuroendokryny wywodzący się z jelita tylnego; stan zdrowia wg WHO – 2, stadium przerzutowe z potwierdzoną klinicznie, biochemicznie (CgA, 5HIAA) i/ lub obrazowo (TK, SRS) progresją (większa liczba guzów bądź ich większy rozmiar) Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> Hb <8 g/dl; WBC <2x10³/ml; płytki <80x 10³/ml; stężenie kreatyniny > 1,2 mg/dL lub GFR <30 ml/min; stan zdrowia wg WHO -3 lub 4 ciąża, mielosupresja, 	Liczebność populacji: 34 (M:14; K:20) Wiek [średnia, zakres]: 57 (40-73) Charakterystyka guzów: Rozsiane GEP NET wywodzące się z jelita tylnego.	<ul style="list-style-type: none"> przeżywalność ogólna (OS); czas do progresji choroby (PFS); stabilizacja choroby (SD); progresja choroby (PD) odpowiedź na leczenie – biologiczna, radiologiczna, kliniczna bezpieczeństwo;
Kwekkeboom 2008 <u>Źródła finansowania:</u> bd	Opis serii przypadków (Holandia) Okres obserwacji: 48 msc	<u>177Lu-DOTATATE</u> Liczba kursów: 4 Dawka/kurs: 3,7 GBq (7 pacjentów), 5,6 GBq (16 pacjentów), 7,4	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> GEP NET; brak wcześniejszej terapii PRRT; wychwył radioizotopu w miejscu guza co 	Liczebność populacji: 458 (analizowano n=310; M:164; K:146) Wiek [średnia, zakres]: 59 (21 – 85) dla n=310 Charakterystyka guzów: Guzy neuroendokryne trzustkowo-żółdkowo-	<ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź całkowita (CR); Odpowiedź częściowa (PR);

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Kryteria włączenia/wykluczenia	Populacja	Punkty końcowe
		GBq (481 pacjentów) Dawka całkowita: 750 to 800 mCi (27.8-29.6 GBq) Czas między kursami: 6-10 tyg.	najmniej w tej samej wysokości jak wychwyty przez wątrobę w obrazowaniu wyjściowym; •KPS \geq 50; •Hb \geq 6 mmol/L, WBC \geq 2×10^9 /L, PLT \geq 75×10^9 /L, stężenie kreatyniny \geq 150 mikromola/L, CrCl \geq 40ml/L; Kryteria wykluczenia: Nie zdefiniowano	jelitowe (GEP-NET) (n=310): •rakowiak (n=188); •trzustki (nieczynnym hormonalnie) (n=72); •o nieznanym pochodzeniu (n=31); •gastrinoma (n=12); •insulinoma (n=5); •vipoma (n=2) <u>Utrata z badania/ nie uwzględnienie wyników</u> •wycofanie zgody z powodu chorób współistniejących niezwiązanych ze stosowanym leczeniem (n=19); •trombocytopenia (n=2); •w momencie przeprowadzania analizy nadal otrzymywało leczenie bądź oczekiwało na badania obrazowe potwierdzające rezultaty leczenia (n=79); •utrata z obserwacji po zakończeniu leczenia (n=37); •niemożliwa wiarygodna ocena guzów (n=11)	•Odpowiedź minimalna (MR); •progresja choroby (PD); •stabilizacja choroby (SD); •przeżywalność ogólna (OS); •czas do wystąpienia progresji (PFS); •bezpieczeństwo
Hubalewska-Dydejczuk 2008 <u>Źródła finansowania:</u> bd	Opis serii przypadków (Polska) Okres obserwacji: 12 msc	<u>90Y-DOTATATE</u> Liczba kursów: 3 – 5 Dawka/kurs: max 7.4 GBq/m ² pc; Czas między kursami: 4-9 tyg. (w przypadku obniżonych wskaźników krwi, terapię przesuwano o 1-2 tyg.)	Kryteria włączenia: •WBC $>3000/\mu\text{l}$; •PLT > 100 tys/ μl ; •mocznik <10 mmol/l; •kreatynina < 160 $\mu\text{mol/l}$; •GFR > 50 ml/min; Kryteria wykluczenia: Nie zdefiniowano.	Liczebność populacji: 32 (M:13; M:19) Wiek [średnia, odchylenie; zakres]: 58,03 \pm 10,5; (37 – 75) Charakterystyka guzów: Potwierdzony histopatologicznie NET, w tym: •w stadium rozsianym (n=29); •w stadium nieoperacyjnym (n=3)	•odpowiedź całkowita (CR); •odpowiedź częściowa (PR); •progresja choroby (PD); •stabilizacja choroby (SD); •bezpieczeństwo

bd – brak danych; CR – complete response oraz complete regression; DCR – disease control rate; EFS – event free survival; GEP NET – gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumours; KFS – wskaźnik Karnofskiego; MR – minimal response oraz minimal regression; OS – overall survival; PFS – progression free survival; PR – partial response oraz partial regression; RD – disease regression; SD – stable disease; TK – tomografia komputerowa; TTP – time to progression;

Odpowiedź na leczenie oceniana była za pomocą kryteriów odpowiedzi radiologicznej RECIST lub SWOG, w przeważającej liczbie badań posłużono się kryteriami RECIST. Z kolei, działania niepożądane występujące u uczestników badań były klasyfikowane wg kryteriów WHO bądź kryteriów amerykańskiego Narodowego Instytutu Raka (NCI).

Tabela 16. Kryteria wykorzystane do oceny odpowiedzi na leczenie oraz kryteria występowania zdarzeń niepożądanych.

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza
RECIST (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>) ¹⁹	<p>Jako parametr oceny odpowiedzi w kryteriach RECIST stosuje się sumę najdłuższych wymiarów wybranych do oceny ognisk (tzw. target lesions), w przypadku węzłów chłonnych uwzględniany jest wymiar w osi krótkiej. Pozostałe ogniska, zarówno mierzalne jak i niemierzalne, traktowane są jako ogniska dodatkowe (tzw. non-target lesions) i oceniane jedynie jako „obecne”, „nieobecne” bądź „niewątpliwa progresja”.</p> <p>Zaleca się wybór łącznie 5 ognisk (target lesions) reprezentatywnych dla wszystkich zajętych narządów i lokalizacji, w tym maksymalnie 2 ogniska w jednym narządzie. Oceniane ogniska należy wybrać na podstawie wielkości i możliwości wykonania powtarzalnych pomiarów (w starszej wersji RECIST zalecano wybór 10 ognisk łącznie, w tym maksymalnie 5 ognisk w jednym narządzie).</p> <p>Kategorie odpowiedzi na leczenie obejmują odpowiedź całkowitą (complete response – CR), odpowiedź częściową (partial response – PR), stabilizację (stable disease – SD) i progresję choroby (progressive disease – PD).</p> <ul style="list-style-type: none"> •CR - definiowana jest jako ustąpienie wszystkich zidentyfikowanych ognisk nowotworowych (węzły chłonne muszą osiągnąć wymiar w osi krótkiej <10 mm); •PR - oznacza zmniejszenie sumy wymiarów ognisk ocenianych o >30%, określane w stosunku do wartości wyjściowej; •PD - rozpoznaje się w przypadku zwiększenia wymiarów ognisk ocenianych o >20% w stosunku do najmniejszej sumy osiągniętej w poprzednich pomiarach, przy czym zwiększenie sumy musi wynosić co najmniej 5 mm w wartościach bezwzględnych. Jako PD traktuje się też obecność jakichkolwiek nowych ognisk nowotworowych (w tym ognisk zidentyfikowanych w okolicach, których nie oceniano w badaniu wyjściowym). •SD - rozpoznaje się w przypadku utrzymywania się sumy ognisk w wartościach zbliżonych do wyjściowych, tak że nie są spełnione ani kryteria odpowiedzi częściowej, ani progresji.
SWOG (ang. <i>Southwest Oncology Group</i>)	<ul style="list-style-type: none"> •CR - całkowite zniknięcie zmian mierzalnych, brak objawów nieocenicanej choroby, normalizacja parametrów laboratoryjnych utrzymujące się co najmniej 3-6 tyg; •PR - zmniejszenie sumy wymiarów guza, o co najmniej 50% utrzymujące się, co najmniej 3-6 tyg., brak nowych zmian, brak progresji; •SD - zmniejszenie sumy wymiarów guza o 50% lub wzrost o 50% lub 10cm/m² w ciągu, co najmniej 3-6 tyg; •PD - % wzrost lub wzrost o 10 cm² sumy wymiarów wszystkich mierzalnych zmian, pogorszenie symptomatycznych objawów choroby, pojawienie się nowych zmian.
CTC AE ²⁰ (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)	<p>Kryteria klasyfikacji działań niepożądanych wg. amerykańskiego NCI (ang. <i>National Cancer Institute</i>). Zdarzenia niepożądane oceniane są w 5-stopniowej skali:</p> <ol style="list-style-type: none"> I. Stopień 1 – łagodne; brak objawów lub łagodne objawy; zalecana obserwacja kliniczna lub diagnostyczna; interwencja nie wskazana II. Stopień 2 – umiarkowane; zalecana minimalna, lokalna interwencja nieinwazyjna; ograniczenie złożonych aktywności życiowych (stosownie do wieku pacjenta); III. Stopień 3 – ciężkie lub istotne medycznie, ale niezagrażające życiu; wskazana hospitalizacja lub wydłużenie hospitalizacji; niepełnosprawność; ograniczenie aktywności życiowych związanych z samoopieką; IV. Stopień 4 – zdarzenia zagrażające życiu; zalecana pilna interwencja V. Stopień 5 – zgon związany z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego

¹⁹ <http://www.mp.pl/artykuly/44559>, dostęp 15.10.2013

²⁰ http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf, dostęp 16.10.2013

WHO²¹ (ang. <i>World Health Organization</i>)	Kryteria klasyfikacji działań niepożądanych wg Światowej Organizacji Zdrowia: <ul style="list-style-type: none"> I. Stopień I – łagodne; II. Stopień II – umiarkowane; III. Stopień III – ostre; IV. Stopień IV – potencjalnie zagrażające życiu
---	--

Punktami końcowymi ocenianymi we włączonych do przeglądu badaniach były: przeżywalność ogólna (OS), czas do wystąpienia progresji choroby (TtP), przeżycie bez progresji (PFS), przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) oraz odpowiedź na leczenie.

Tabela 17. Punkty końcowe oceniane w badaniach

Punkt końcowy	Definicja
Przeżywalność całkowita OS (ang. <i>overall survival</i>)	Czas od terapii do zgonu (z jakiegokolwiek przyczyny) lub cenzorowania.
Czas do wystąpienia progresji choroby TtP (ang. <i>time to progression</i>)	Czas do wystąpienia progresji choroby liczony od momentu zakończenia terapii.
Przeżycie bez progresji PFS (ang. <i>progression-free survival</i>)	Czas przeżycia od terapii do zgonu z powodu choroby, progresji zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi na leczenie przyjętej w badaniu np. SWOG, RECIST
Przeżycie wolne od zdarzeń EFS (ang. <i>event-free survival</i>)	Czas od zakończenia terapii do pierwszego dowodu wystąpienia progresji, nawrotu choroby lub śmierci.
Odpowiedź na leczenie	Radiologiczna odpowiedź na leczenie oceniana w skali RECIST bądź SWOG.

5.2. Wyniki skuteczności klinicznej

Przeżycie całkowite (OS)

Wpływ terapii schematem 90Y-DOTATATE, 177Lu-DOATATE oraz 90Y/177Lu-DOTATATE na przeżywalność całkowitą (OS) oceniany był w 11 badaniach włączonych do analizy klinicznej.

Schemat 90Y-DOTATATE podawany był w 6 zidentyfikowanych badaniach (Kunikowska 2013, Kunikowska 2011, Sowa-Staszczak 2011a, Sowa-Staszczak 2011b, Ćwikła 2010 oraz Ćwikła 2009). Wszystkie badania prowadzone były na populacji polskiej. Wartości median OS były zbliżone we wszystkich odnalezionych badaniach i wahały się od 22 msc (95%CI: 19,1 - 22,4) do 26,2 msc. W badaniu Kunikowska 2013 wartości OS mieściły się w zakresie od 22,0 msc do 34,2 msc. Mediana OS nie została osiągnięta w badaniu Sowa-Staszczak 2011a co oznacza, że w prowadzonym okresie obserwacji zgonu odnotowano u mniej niż 50% pacjentów. Z kolei, w badaniu Sowa-Staszczak 2011b wartości OS raportowana była w postaci średniej i wyniosła 16±9 msc.

Schemat 177Lu-DOTATATE podawany był w 6 badaniach włączonych do przeglądu (Kunikowska 2013, Sanosovini 2012, Bodei 2011, Ezziddin 2011, van Essen 2010, Kwekkeboom 2008). W przypadku 2 badań (Sansovini 2013, Bodei 2011) mediana OS nie została osiągnięta. W większości badań wartość mediana OS mieściła się w granicach 42,1-51,0 msc. Wartość mediany OS w badaniu van Essen 2011 znacząco różniła się od wartości raportowanych w pozostałych badaniach i wynosiła 15,0 msc. Przyczyną tak znaczących różnic pomiędzy wartością mediany OS w badaniu van Essen 2010 w porównaniu do pozostałych badań włączonych do analizy klinicznej może być fakt, że badanie obejmowało pacjentów z progresją choroby, którzy już przeszłości odnieśli korzyści ze stosowania schematu 177-DOTATATE.

²¹<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm091977.pdf>, dostęp 16.10.2013

Schemat 90Y/177Lu-DOTATATE podawany był w 2 badaniach (Kunikowska 2013, Kunikowska 2011) prowadzonych z udziałem pacjentów z populacji polskiej. W badaniu Kunikowska 2013 wartości mediany OS mieściły się w zakresie od 49,8 msc do 52,8 msc. Natomiast w badaniu Kunikowska 2011 mediana OS nie została osiągnięta.

Tabela 18. Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi, stosujących schemat leczenia 90Y-DOTATATE, 177Lu-DOTATATE bądź 90Y/177Lu-DOATATE.

Badanie	Okres obserwacji	Liczba pacjentów	PRRT	Metoda wyznaczania OS	Przeżycie całkowite (OS)
90Y-DOTATATE					
Kunikowska 2013	12 msc	177	90Y-DOTATATE	Metoda Kaplana-Meiera	22,0 – 34,2 msc
Kunikowska 2011	37,7 msc	25	90Y-DOTATATE		Mediana 26,2 msc
Sowa-Staszczak 2011a	12 msc	45	90Y-DOTATATE		Mediana nie została osiągnięta
Sowa-Staszczak 2011b	Średnia 19±13 msc	14	90Y-DOTATATE (n=1, 90Y/177Lu-DOTATATE)		Średnia 16±9 msc
Ćwikła 2010	24 msc	57	90Y-DOTATATE		Mediana 22 msc (95%CI: 20,4 – 26,7)
Ćwikła 2009	24 msc	32	90Y-DOTATATE		Mediana 23 (95%CI: 19,1 - 22,4)
177Lu-DOTATATE					
Kunikowska 2013	12 msc	12	177Lu-DOTATATE	Metoda Kaplana-Meiera	42,1 msc
Sansovini 2013	24 msc	52	177Lu-DOTATATE		FD: mediana nie została osiągnięta RD: mediana nie została osiągnięta
Bodei 2011	Mediana 29 msc (4 – 66)	51	177Lu-DOTATATE		Mediana nie została osiągnięta
Ezziddin 2011	Mediana 32 msc	42	177Lu-DOTATATE		Mediana 51 msc
van Essen 2010	5 msc	33	177Lu-DOTATATE		Mediana 15 msc
Kwekkeboom 2008	19 msc	310	177Lu-DOTATATE	Regresja Coxa	Mediana 46 msc
90Y/177Lu-DOTATATE					
Kunikowska 2013	12 msc	44	90Y/177Lu-DOATATE	Metoda Kaplana-Meiera	49,8 – 52,8 msc
Kunikowska 2011	34,6 msc	25	90Y/177Lu-DOTATATE		Mediana nie została osiągnięta

*mediana nie została osiągnięta - <50% osób zmarło;

Przeżycie bez progresji choroby (PFS), czas do progresji choroby (TtP) oraz przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wyznaczane było w 4 badaniach wykorzystujących schemat leczenia 90Y-DOTATATE. Wszystkie badania prowadzone były na populacji polskiej. W badaniu Kunikowska 2013 mediana wartości PFS mieściła się w zakresie od 17,0 msc do 37,0 msc, natomiast w badaniach Ćwikła 2010 oraz Ćwikła 2009 wyniosły odpowiednio 17 msc (95%CI:16,4 – 21,2) i 20 msc (95%CI: 16,0 – 22,4). W badaniu Sowa-Staszczak 2011a nie określono czy wynik został

podany w postaci mediany czy też średniej, wartość PFS wyniosła 37,4 msc. Ponadto, dla schematu 90Y-DOTATATE w badaniu Sowa-Staszczak 2011b wyznaczony został czas do progresji choroby (TtP) - średnia 12±9 msc, oraz przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w badaniach Kunikowska 2011 i Sowa-Staszczak 2011a – odpowiednio 21,4 msc (mediana) i 31,2 msc (nie określono czy wynik został podany w postaci mediany czy średniej).

PFS było wyznaczane również w 4 badaniach (Kunikowska 2013, Sansovini 2013, Ezziddin 2011, Kwekkeboom 2008) z wykorzystaniem schematu 177-Lu-DOTATATE. W badaniach Ezziddin 2011 oraz Kwekkeboom 2008 uzyskano zbliżone wartości median PFS odpowiednio 35 msc i 33 msc. W badaniu Sansovini 2013 w populacji pacjentów otrzymujących wyższą dawkę 177-Lu-DOTATATE mediana PFS nie została osiągnięta, natomiast w populacji pacjentów otrzymujących niższą dawkę mediana PFS wyniosła 20 msc (19-32 msc). W badaniu Kunikowska 2013 PFS wyniosło 25,2 msc, przy czym nie określono czy wartość została przedstawiona w postaci mediany czy też średniej. Wartość TtP wyznaczana była w 3 badaniach dla schematu 177Lu-DOATATE - Bodei 2011, van Essen 2010, Kwekkeboom 2008 - wartości median TtP wyniosły odpowiednio 36 msc, 27 msc oraz 40 msc. Do badania van Essen 2010 kwalifikowani byli pacjenci z progresją choroby, po wcześniejszym stosowaniu schematu DOTATATE co może tłumaczyć niższą wartość mediany TtP w porównaniu do pozostałych badań.

Wartość PFS została również wyznaczona dla schematu leczenia 90Y/177Lu-DOATATE w badaniu Kunikowska 2013, mediana PFS mieściła się w zakresie od 24,2 do 28,3 msc. Natomiast, mediana wartości EFS wyznaczona na podstawie badania Kunikowska 2011 wyniosła 29,4 msc.

Tabela 19. Przeżycie bez progresji choroby (PFS), czas do progresji choroby (TtP) oraz przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), u pacjentów stosujących schemat leczenia 90Y-DOTATATE, 177Lu-DOTATATE bądź 90Y/177Lu-DOATATE.

Badanie	Okres obserwacji	Liczba pacjentów	PRRT	Metoda wyznaczania PFS	Czas wolny od progresji choroby (PFS)
90Y-DOTATATE					
Kunikowska 2013*	12 msc	177	90Y-DOTATATE	Metoda Kaplana-Meiera	17,0-37,0 msc
Sowa-Staszczak 2011a	12 msc	45	90Y-DOTATATE		37,4 msc
Ćwikła 2010	24 msc	57	90Y-DOTATATE		Mediana 17 msc (95%CI:16,4 – 21,2)
Ćwikła 2009	24 msc	32	90Y-DOTATATE		Mediana 20 msc (95%CI: 16,0 – 22,4)
177Lu-DOTATATE					
Kunikowska 2013*	12 msc	12	177Lu-DOTATATE	Metoda Kaplana-Meiera	25,2 msc
Sansovini 2013	24 msc	52	177Lu-DOTATATE		FD: mediana nie została osiągnięta RD: mediana 20 msc (19 – 32)
Ezziddin 2011	Mediana 32 msc	42	177Lu-DOTATATE		Mediana 35 msc
Kwekkeboom 2008	bd	310	177Lu-DOTATATE	Regresja Coxa	Mediana 33 msc
90Y/177Lu-DOTATATE					
Kunikowska 2013*	12 msc	44	90Y/177Lu-DOATATE	Metoda Kaplana-Meiera	24,2 – 28,3 msc

Badanie	Okres obserwacji	Liczba pacjentów	PRRT	TtP	Czas do progresji choroby (TtP)
90Y-DOTATATE					
Sowa-Staszczak 2011b	Średnia 19±13 msc	14	90Y-DOTATATE (n=1, 90Y/177Lu-DOTATATE)	Metoda Kaplana-Meiera	Średnia 12±9 msc
177Lu-DOATATE					
Bodei 2011	24 msc	51	177Lu-DOTATATE	Metoda Kaplana-Meiera	Mediana 36 msc
van Essen 2010	5 msc	33	177Lu-DOTATATE		Mediana 27 msc
Kwekkeboom 2008	bd	249	177Lu-DOTATATE	Regresja Coxa	Mediana 40 msc
Badanie	Okres obserwacji	Liczba pacjentów	PRRT	Metoda wyznaczania EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)
90Y-DOTATATE					
Kunikowska 2011	37,7 msc	25	90Y-DOTATATE	Metoda Kaplana-Meiera	21,4 msc
Sowa-Staszczak 2011a	12 msc	45	90Y-DOTATATE		31,2 msc
90Y/177Lu-DOTATATE					
Kunikowska 2011	34,6 msc	25	90Y/177Lu-DOTATATE	Metoda Kaplana-Meiera	Mediana 29,4 msc

PFS – progression free survival; **EFS** – event free survival; **TtP** – time to progression; *w badaniu Kunikowska 2013 założono, że wartości PFS = TtP

Odpowiedź na leczenie (CR, PR, MR), progresja choroby (PD), stabilizacja choroby (SD) oraz zgony

Zidentyfikowano 7 badań (Kunikowska 2013, Kunikowska 2011, Sowa Staszczak 2011a, Sowa-Staszczak 2011b, Ćwikła 2010, Ćwikła 2009), w których oceniano odpowiedź radiologiczną na leczenie po zastosowaniu schematu 90Y-DOTATATE. Badania te prowadzone były na populacji polskiej, do oceny wykorzystano skalę RECIST. Odsetek pacjentów ze stabilizacją choroby (SD) w 12 miesięcznym okresie obserwacji był zbliżony we wszystkich badaniach i wynosił od 47% do 56%. Po 24 miesięcznym okresie obserwacji SD wynosiło 50% zarówno w badaniu Kunikowska 2011 jak i badaniu Ćwikła 2010, natomiast w badaniu Ćwikła 2009 wynosił 61%. W badaniu Sowa-Staszczak 2011b po średnim czasie obserwacji 19±13 msc SD wynosiło 42,9%, z kolei w badaniu Hubalewska-Dydejczyk 2008 odsetek pacjentów z SD wyniósł 30% (nie podano okresu obserwacji). Progresja choroby (PD) po 12 msc obserwacji w zależności od badania wynosiła od 8 msc do 12 msc. PD po 24 msc obserwacji wyniosło 22% i 27% odpowiednio dla badań Kunikowska 2011 oraz Ćwikła 2010, znacząco mniejszy odsetek uzyskano w badaniu Ćwikła – 6%. Odsetek PD po średnim czasie obserwacji 19±13 msc w badaniu Sowa-Staszczak 2011b wyniósł 35,7%, w badaniu Hubalewska-Dydejczyk 2008 odsetek ten wyniósł 26%. Odpowiedź częściowa (PR) oceniana była w 5 badaniach (Sowa-Staszczak 2011a, Sowa-Staszczak 2011b, Ćwikła 2010, Ćwikła 2009 oraz Hubalewska-Dydejczyk 2008). Odsetek pacjentów z PR po 12 miesięcznym okresie obserwacji wynosił od 31% do 44%. Wyniki dla 24-miesięcznego okresu obserwacji były dostępne dla badania Ćwikła 2010 oraz Ćwikła 2009 i wynosiły odpowiednio 23% i 43%. W badaniu Sowa-Staszczak 2011b (średni okres obserwacji 19±13 msc) odsetek pacjentów z PR wyniósł 21,4%, natomiast w badaniu Hubalewska-Dydejczyk 2008 wyniósł 43% (brak informacji o długości okresu obserwacji). W badaniu Kunikowska 2013 oraz Kunikowska 2011 oceniano regresję choroby (RD) przy wykorzystaniu skali RECIST, jednak nie określono jak w tym wypadku definiowana była regresja. Wartość RD po 12 msc obserwacji wynosiła 29% oraz 20% odpowiednio dla badań Kunikowska 2013 oraz Kunikowska 2010. W 12-miesięcznym okresie

obserwacji odsetek zgonów wśród pacjentów stosujących 90Y-DOTATATE w zależności od badania wynosił od 9% do 16% (Kunikowska 2013, Sowa-Staszczak 2011a, Kunikowska 2011). W badaniu Sowa-Staszczak 2011b nie odnotowano zgonów w ciągu 12 miesięcy obserwacji.

Ponadto, zidentyfikowano 6 badań (Sansovini 2013, Bodei 2011, Ezziddin 2011, Sward 2010, van Essen 2010, Kwekkeboom 2008) oceniających odpowiedź radiologiczną na leczenie u pacjentów przyjmujących schemat 177Lu-DOTATATE. W ocenie odpowiedzi radiologicznej w 4 badaniach posłużono się skalą SWOG, a w pozostałych 2 badaniach skalą RECIST. Odsetek pacjentów z SD ocenianym w skali RECIST wynosił 50% po 5 msc obserwacji (Sward 2010) oraz 26% po 24 msc obserwacji (Bodei 2011). Odsetek pacjentów z SD ocenianym w skali SWOG wynosił 35% po 3 msc obserwacji (Kwekkeboom), 30% po 5 msc obserwacji (van Essen 2010), 52% po 24 msc obserwacji (Sansovini 2013) oraz 38,1% po 32 msc (mediana) obserwacji (Ezziddin 2011). Z kolei, odsetek pacjentów z PD ocenianym w skali RECIST wynosił 13% po 5 msc obserwacji (Sward 2010) i 18% po 24 msc obserwacji (Bodei 2011). Natomiast, odsetek pacjentów z SD ocenianym w skali SWOG wynosił 20% po 3 msc obserwacji (Kwekkeboom), 45% po 5 msc obserwacji (van Essen 2010), 19% po 24 msc obserwacji (Sansovini 2013) oraz 11,9% po 32 msc (mediana) obserwacji (Ezziddin 2011). Odsetek pacjentów z PR mierzonym w skali RECIST wyniósł 38% po 5 msc obserwacji (Sward 2010) oraz 27% po 24 msc (Bodei 2011). Z kolei, pacjenci z PR ocenianym w skali SWOG stanowili 28% po 3 msc obserwacji (Kwekkeboom 2008), 6% po 5 msc (van Essen 2010), 21% po 24 msc (Sansovini 2013) oraz 33,3% po 32 msc (mediana) obserwacji (Ezziddin 2011). W badaniu Sward 2010 nie uzyskano całkowitej odpowiedzi na leczenie, u któregokolwiek z pacjentów natomiast w badaniu Bodei 2011 dla 24-miesięcznego okresu obserwacji odsetek ten wynosił 2%. Odsetek pacjentów z CR ocenianym wg kryteriów SWOG wyniósł 2% dla 3 msc obserwacji (Kwekkeboom 2008), 8% dla 24 msc obserwacji (Sansovini 2013) oraz 4,8% dla 3 msc (mediana) obserwacji (Ezziddin 2011). Wysoki odsetek pacjentów z PD oraz niski odsetek pacjentów z PR w badaniu van Essen 2010 może mieć związek z włączaniem do badania pacjentów z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu schematem DOTATATE. W skali SWOG oceniana była również odpowiedź minimalna (MR), odsetek pacjentów z MR wyniósł 16% dla 3 msc obserwacji (Kwekkeboom), 18% dla 5 msc obserwacji (van Essen 2010) oraz 11,9% dla 32 msc (mediana) obserwacji (Ezziddin 2011).

Ocena odpowiedzi radiologicznej w skali RECIST u pacjentów stosujących schemat 90Y/177Lu-DOTATATE została oceniona w 3 badaniach (Pach 2012, Kunikowska 2011, Seregni 2010). Odsetek pacjentów z SD po 12 msc obserwacji wynosił 42% dla badania Pach 2012 oraz 64% dla badania Kunikowska 2013. Z kolei, po 18 msc obserwacji SD wynosiło 50% (Pach 2012) a po 24 msc obserwacji 53% (Kunikowska 2011). Natomiast w badaniu Seregni 2010 odsetek pacjentów z SD wynosił 27% (mediana czasu obserwacji to 6,6 msc). Odsetek pacjentów z PD po 12 msc obserwacji wyniósł 33% w badaniu Pach oraz 16% w badaniu Kunikowska 2011, natomiast po 18 msc i 24 msc obserwacji odpowiednio 8,3% (Pach 2012) oraz 21% (Kunikowska 2011). Odpowiedź częściowa ocenia była w badaniu Pach 2012 oraz Seregni 2010, odsetek pacjentów z PR po 12 msc i 18 msc obserwacji wyniósł odpowiednio 8,3% i 10% (Pach 2010). Natomiast dla mediany czasu obserwacji 6,6 msc odsetek pacjentów z PR wynosił 67% (Seregni 2010). W badaniu Kunikowska 2011 oceniano regresję choroby, po 12 msc i 24 msc obserwacji odsetek pacjentów z RD wynosił odpowiednio 12% i 5%. Po 12 miesiącach obserwacji odnotowano zgon u 17% pacjentów w badaniu Pach 2012 oraz u 21% pacjentów w badaniu Kunikowska 2011.

Tabela 20. Wyniki dla odpowiedzi całkowitej (CR), odpowiedzi częściowej (PR), odpowiedzi minimalnej (MR), progresji choroby (PD), stabilizacji choroby (SD) oraz zgony, u pacjentów stosujących schemat leczenia 90Y-DOTATATE, 177Lu-DOATATE bądź 90Y/177Lu-DOTATATE (odpowiedź radiologiczna oceniana w skali RECIST bądź SWOG).

Badanie	Okres obserwacji	Liczba pacjentów	PRRT	Kryteria oceny	SD – n/N (%)	PD – n/N (%)	CR – n/N (%)	PR – n/N (%)	MR – n/N (%)	Zgon – n/N (%)
90Y-DOTATATE										
Kunikowska 2013*	12 msc	142	90Y-DOTATATE	RECIST	77/142 (54%)	12/142 (8%)	41/142 (29%)		nd	13/142 (9%)
Kunikowska 2011*	12 msc	25	90Y-DOTATATE	RECIST	13/25 (52%)	3/25 (12%)	5/25 (20%)		nd	4/25 (16%)
	24 msc	18			9/18 (50%)	4/18 (22%)	0%		nd	5/18 (27%)
	36 msc	11			6/11 (55%)	1/11 (9%)	0%		nd	4/11 (36%)
Sowa-Staszczak 2011a	12 msc	45	90Y-DOTATATE	RECIST	21/45 (47%)	4/45 (9%)	-	14/45 (31%)	nd	5/45 (11%)
Sowa-Staszczak 2011b	Średnia 19±13 msc	14	90Y-DOTATATE (n=1, 90Y/177Lu-DOTATATE)	RECIST	6/13 (42,9%)	5/13 (35,7%)	-	3/13 (21,4%)	nd	0%
Ćwikła 2010	6 msc	57	90Y-DOTATATE	RECIST	44/57 (77%)	-	-	13/57 (23%)	nd	-
	12 msc	43			24/43 (56%)	4/43 (9%)		15/43 (35%)		
	24 msc	22			11/22 (50%)	6/22 (27%)		5/22 (23%)		
Ćwikła 2009	6 msc	34	90Y-DOTATATE	RECIST	25/32 (78%)	1/32 (3%)	-	6/33 (19%)	nd	-
	12 msc	25			12/25 (48%)	2/25 (8%)		11/25 (44%)		
	24 msc	18			11/18 (61%)	1/18 (6%)		6/18 (33%)		
Hubalewska-Dydejczyk 2008	bd	32	90Y-DOTATATE	bd	30%	26%	-	43%	nd	-
177Lu-DOTATATE										
Sansovini 2013	24 msc	52	177Lu-DOTATATE	SWOG	FD: 12/26 (46%) RD: 15/26 (58%)	FD: 4/26 (15%) RD: 6/26 (23%)	FD: 3/26 (12%) RD: 1/26 (4%)	FD: 7/26 (27%) RD: 4/26 (14%)		-

					Ogółem: 27/52 (52%)	Ogółem: 10/52 (19%)	Ogółem: 4/52 (8%)	Ogółem: 11/52 (21%)		
Bodei 2011	24 msc	51	177Lu-DOTATATE	RECIST	13/51 (26%)	9/51 (18%)	1/51 (2%)	14/51 (27%)	nd	0%
Ezziddin 2011	Mediana 32 msc	42	177Lu-DOTATATE	SWOG	16/42 (38,1%)	5/42 (11,9%)	2/42 (4,8%)	14/42 (33,3%)	5/42 (11,9%)	12/42** (28,6%)
Sward 2010	5 msc	16	177Lu-DOTATATE	RECIST	8/16 (50%)	2/16 (13%)	0%	6/16 (38%)	nd	3 pacjentów umarło przed dokonaniem oceny odpowiedzi na leczenie
van Essen 2010	5 msc	33	177Lu-DOTATATE	SWOG	10/33 (30%)	15/33 (45%)	-	2/33 (6%)	6/33 (18%)	-
Kwekkeboom 2008	3 msc	310	177Lu-DOTATATE	SWOG	107/310 (35%)	61/310 (20%)	5/310 (2%)	86/310 (28%)	51/310 (16%)	-
90Y/177Lu-DOTATATE										
Pach 2012	6 msc	16	90Y/177Lu- DOTATATE	RECIST	10/16 (62,5%)	2/16 (12,5%)	-	0/16 (0%)	nd	4/16 (25%)
	12 msc	12			5/12 (42%)	4/12 (33%)		1/12 (8,3%)		2/12 (17%)
	18 msc	10			5/10 (50%)	1/12 (8,3%)		1/10 (10%)		1/10 (10%)
Kunikowska 2011	12 msc	25	90Y/177Lu- DOTATATE	RECIST	16/25 (64%)	4/25 (16%)	3/25 (12%)		nd	2/25 (8%)
	24 msc	19			10/19 (53%)	4/19 (21%)	1/19 (5%)			4/19 (21%)
	36 msc	13			8/13 (62%)	1/13 (8%)	0%			4/13 (30%)
Seregni 2010	mediana 6,6 msc	15	90Y/177Lu- DOTATATE	RECIST	4/15 (27%)	1/15 (6%)	-	10/15 (67%)	nd	-

FD – full dosage; **MR** – minimal response; **RD** – reduced dosage; * w badaniu Kunikowska 2013 oraz Kunikowska 2010 określana była regresja choroby (RD), do oceny remisji zastosowano podobnie jak w przypadku oceny odpowiedzi skalę RECIST; **prawdopodobnie ocena odpowiedzi na leczenie oraz dane o zgonach raportowane były dla różnych okresów obserwacji dla innego okresu obserwacji niż ocena odpowiedzi na leczenie **RD** – regression disease; **SD** – stable disease;

Odpowiedź kliniczną na leczenie schematami 90Y-DOTATATE oceniano w badaniach Ćwikła 2010 oraz Ćwikła 2009. Odsetek pacjentów z SD po 12 msc wynosił 16% i 24% odpowiednio dla badań Ćwikła 2010 oraz Ćwikła 2009, z kolei po 24 msc odsetki te wynosiły odpowiednio 36% i 50%. PD po 12 msc i 24 msc obserwacji odnotowano odpowiednio u 20% i 27% pacjentów z badania Ćwikła 2010 oraz 12% i 11% pacjentów z badania Ćwikła 2009. Odpowiedź częściowa po 12 msc obserwacji wystąpiła u 64% pacjentów zarówno w Badaniu Ćwikła 2010 jak i w badaniu Ćwikła 2009, dla 24 msc okresu obserwacji wartości te wynosiły odpowiednio 36% i 39%.

Odpowiedź kliniczną na leczenie schematem 177Lu-DOTATATE oceniono w badaniu van Essen 2010. Odsetki pacjentów z SD, PD, PR oraz MR po 5 msc obserwacji wynosiły odpowiednio 24%, 52%, 6% oraz 18%.

Tabela 21. Wyniki dla odpowiedzi klinicznej u pacjentów stosujących schemat 90Y-DOTATATE oraz 177Lu-DOATATE.

Badanie	Okres obserwacji	Liczba pacjentów	PRRT	SD – n/N (%)	PD – n/N (%)	PR – n/N (%)	MR – n/N (%)
90Y-DOTATATE							
Ćwikła 2010	6 msc	57	90Y-DOTATATE	9/57 (15%)	8/57 (13%)	43/57 (72%)	-
	12 msc	43		7/43 (16%)	9/43 (20%)	29/43 (64%)	-
	24 msc	22		8/22 (36%)	6/22 (27%)	8/22 (36%)	-
Ćwikła 2009	6 msc	34	90Y-DOTATATE	5/34 (14%)	6/34 (18%)	23/34 (68%)	-
	12 msc	25		6/25 (24%)	3/25 (12%)	16/25 (64%)	-
	24 msc	18		9/18 (50%)	2/18 (11%)	7/18 (39%)	-
177Lu-DOTATATE							
van Essen 2010	5 msc	33	177Lu-DOTATATE	8/33 (24%)	17/33 (52%)	2/33 (6%)	6/33 (18%)

5.3. Bezpieczeństwo

Informacje na temat bezpieczeństwa stosowania schematu 90Y-DOTATATE wg. kryteriów WHO zostały przedstawione w 6 badaniach (Kunikowska 2013, Kunikowska 2011, Sowa-Staszczak 2011a, Sowa-Staszczak 2011b, Ćwikła 2010, Hubalewska-Dydejczyk 2008) na populacji polskiej. Toksyczność hematologiczna, rozumiana jako trombocytopenia (PLT↓), leukocytopenia (WBC↓) oraz anemia (Hb↓), stopnia III występowała u 3%-16% pacjentów w zależności od badania. Natomiast toksyczność hematologiczna stopnia IV występowała u niewielkiego odsetka osób (2% w badaniu Ćwikła 2010) bądź nie występowały w ogóle. W zdecydowanej większości przypadków toksyczność hematologiczna miała charakter przemijający. Toksyczność nerkowa związana była ze wzrostem stężenia kreatyniny, toksyczność st. III wg klasyfikacji WHO występowała u 4-5% (Kunikowska 2013, Kunikowska 2011) natomiast st. IV u 3-4% (Kunikowska 2013, Ćwikła 2010).

Informacje na temat bezpieczeństwa stosowania schematu 177Lu-DOTATATE zostały przedstawione w 6 badaniach (Sansovini 2013, Gupta 2012, Bodei 2011, Sward 2010, van Essen 2010, Kwekkeboom 2008) w zależności od badania ocenę przeprowadzano wg. kryteriów WHO bądź NCI CTC AE. Toksyczność hematologiczna stopnia III wg NCI CTC AE występowała u 19-20% (Bodei 2011, Sward 2010) pacjentów, natomiast toksyczność nerkowa stopnia III u 2% pacjentów (Sansovini 2012). Toksyczność hematologiczna stopnia III i IV wg WHO wystąpiła u odpowiednio 12% pacjentów (van Essen 2010) i 4,2% pacjentów (Gupta 2012). W badaniu Kwekkeboom 2008 toksyczność hematologiczna st. III-IV, scharakteryzowana jako podostra, wystąpiła u 3,6% pacjentów.

Informacje na temat bezpieczeństwa stosowania schematu 90Y/177Lu-DOTATATE zostały przedstawione w badaniach Pach 2012 oraz Kunikowska 2011, oceny dokonywano wg kryteriów WHO. Toksyczność hematologiczna st. III i IV wystąpiła jedynie w badaniu Pach 2012. Trombocytopenię III oraz IV stopnia odnotowano u odpowiednio 19% i 6% pacjentów, anemię st. III u 19% oraz leukocytopenię st. III u 6%.

Tabela 22. Ciężkie i bardzo ciężkie zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia schematem 90Y-DOTATATE, 177Lu-DOTATATE bądź 90Y/177Lu-DOTATATE.

Badanie	Rodzaj zdarzeń niepożądanych	Okres obserwacji	Liczba pacjentów	Kryteria oceny	PRRT	Częstość występowania [n/N (%)]
90Y-DOTATATE						
Kunikowska 2013*	Toksyczność hematologiczna st. III	12 msc	142	WHO	90Y-DOTATATE	4/142 (3%)
	Toksyczność hematologiczna st. IV					0/0 (0%)
	Toksyczność nerkowa st. III					6/142 (4%)
	Toksyczność nerkowa st. IV					4/142 (3%)
Kunikowska 2011	Zmiany hematologiczne st. III	bd	25	WHO	90Y-DOTATATE	1/25 (4%)
Sowa-Staszczak-2011a	Toksyczność nerkowa st. IV	12 msc	45	WHO	90Y-DOTATATE	4%
	Toksyczność hematologiczna st. III					PLT↓: 4/45 (9%) WBC↓: 7/45 (16%) Hb↓: 3/45 (7%)
Ćwikła 2010	Toksyczność hematologiczna, st. III	w trakcie PRRT	60	WHO	90Y-DOTATATE	PLT↓: 1/60 (2%) WBC↓: 5/60 (8%) Hb↓: 6/60 (10%)
		6 tyg	57			PLT↓: 1/57 (2%) WBC↓: 1/57 (4%) Hb↓: 1/57 (2%)
		12 msc	40			PLT↓: 1/40 (3%) Hb↓: 2/40 (5%)
	Toksyczność hematologiczna, st. IV	6 tyg	57			Hb↓: 1/57 (2%)
	Toksyczność nerkowa, st. III	12 msc	40			kreatynina↑: 2/40 (5%)
Hubalewska-Dydejczyk 2008	Toksyczność hematologiczna, st. III	12 msc	32	WHO	90Y-DOTATATE	PLT↓: 1/32 (3%) WBC↓: 3/32 (9%) Hb↓: 3/32 (9%)
177Lu-DOTATATE						
Sansovini 2013	Toksyczność nerkowa, G3** [pozostałe zdarzenia niepożądane otrzymały kategorię G1 (łagodne) lub G2 (umiarkowane)]	24 msc	52	NCI CTC AE	177Lu-DOTATATE	1/52 (2%)
Gupta 2012	Toksyczność hematologiczna, st. IV	6 msc	47	WHO	177Lu-DOTATATE	Hb↓: 2/47 (4,2%)
Bodei 2011	Toksyczność hematologiczna, G3	24 msc	51	NCI CTC AE	177Lu-DOTATATE	PLT↓ oraz WBC↓: 1/51 (20%)
Sward 2010	Toksyczność hematologiczna, G3	5 msc	16	NCI CTC AE	177Lu-DOTATATE	PLT↓: 3/16 (19%)

van Essen 2010	Toksyczność hematologiczna, st. III	5 msc	33	bd	177Lu-DOTATATE	PLT↓: 4/33 (12%)
Kwekkeboom 2008	Toksyczność hematologiczna. St. III-IV (podostra)	3 msc	310	WHO	177Lu-DOTATATE	3,6%
90Y/177Lu-DOTATATE						
Pach 2012	Toksyczność hematologiczna st. III	7-11 msc	16	WHO	90Y/177Lu-DOTATATE	PLT↓: 3/16 (19%) WBC↓: 1/16 (6%) Hb↓: 3/16 (19%)
	Toksyczność hematologiczna st. IV					PLT↓: 1/16 (6%) WBC↓: 0/16 (0%) Hb↓: 0/16 (0%)
Kunikowska 2011	Toksyczność hematologiczna, st. III	bd	25	WHO	90Y/177Lu-DOTATATE	0/25 (0%)

* nie odnotowano toksyczności nerkowej i hematologicznej III lub IV stopnia u pacjentów stosujących 177Lu-DOTATATE oraz kombinację 90Y/177Lu-DOTATATE; **Grade 3 (ostre); Hb – hemoglobina, PLT – płytki krwi; WBC – krwinki białe

Inne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach włączonych do przeglądu:

- **Kunikowska 2011** (N=50) – biegunka oraz wymioty (40%), umiarkowany ból po stronie guza (16% w grupie 90Y-DOTATATE w ciągu 48 h od wstrzyknięcia oraz 12% w grupie 90Y/177Lu-DOTATATE w ciągu 72h od wstrzyknięcia), ból w klatce piersiowej (4%), toksyczność hematologiczna st. I (24% w grupie 90Y-DOTATATE oraz 28% w grupie 90Y/177Lu-DOTATATE), toksyczność hematologiczna st. II (12% w grupie 90Y-DOTATATE oraz 16% w grupie 90Y/177Lu-DOTATATE), pogorszenie funkcjonowania nerek oceniane na podstawie poziomu kreatyniny (12%);

90Y-DOTATATE

- **Sowa-Staszczak 2011a** (N=45) – zmiana stężenia kreatyniny st. I (5%), zmiana stężenia kreatyniny st. II (15%);
- **Sowa-Staszczak 2011b** (N=14) – przejściowa mielotoksyczność st. II (21,4%), przejściowa toksyczność (57%), zmiana poziomu hemoglobiny st. III (7,1%), podwyższony poziom kreatyniny (21,4%);

177Lu-DOTATATE

- **Gupta 2012** (N=47) – trombocytopenia st. I (2,1%); toksyczność nerkowa st. I (34%);
- **Bodei 2011** (N=51) – często występowało umiarkowane osłabienie do 10 dni od PRRT, toksyczność hematologiczna G I-II: leukopenia (61%), anemia (78%), trombocytopenia (27%); średni wzrost kreatyniny o 30% względem wartości wyjściowej (ocena po 12 msc);
- **Sward 2010** (N=16) – obniżenie wartości GFR z 80ml/1,73m² przed terapią do 70ml/1,73m²;
- **Seregni 2010** (N=15) – leukocytopenia st. I-II (13%), trombocytopenia st. I (6%), spadek wartości GFR o 30% (13%);
- **Kwekkeboom 2008** (N=504) – ostre zdarzenia niepożądane występujące w przeciągu 24h po podaniu: nudności (25%), wymioty (10%), dyskomfort lub ból w jamie brzusznej (10%), 2 osoby były hospitalizowane; 2 przypadki niewydolności nerek, 3 przypadki ostrej toksyczności wątrobowej;

5.4. Wyniki skuteczności praktycznej

Przedmiotem wielośrodkowego, prospektywnego badania przeprowadzonego na terenie Niemiec byli objęci rejestrem pacjenci z wysoko zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi (N=297), poddani terapii PRRT (1-8 cykli) z użyciem 90Y oraz 177Lu. Guzy występowały pierwotnie głównie w trzustce (N=117) oraz jelicie cienkim (N=80).

Tabela 23. Opracowania pierwotne włączone w przeglądzie uzupełniającym.

ID badania, źródło finansowania, metodyka	Populacja	Interwencje	Wyniki									
<p>Hörsch 2013 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji Rejestr kliniczny, wielośrodkowy</p>	<p>Liczba pacjentów: 297 Wiek (mediana): 58 lat Płeć: 156 mężczyzn, 141 kobiet Stopień proliferacji (mediana): 5% (N=164) Stopień: G1 - 13%, G2 - 33%, G3 - 5% Pierwotne umiejscowienie: <ul style="list-style-type: none"> • Trzustka – 39%, • Jelito cienkie – 26%, • Jelito ślepe, odbytnica, jelito grube – 5% • Płuca – 3%, • Żołądek – 2%, • Dwunastnica , wyrostek – 2%, • Nieznane – 20% Wcześniej stosowane schematy leczenia (N=218)*: <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie chirurgiczne – 57%, • Farmakoterapia – 52%, • Ablacja – 9%, • Radioterapia – 6% • Brak – 20% </p>	<p>Liczba cykli (mediana): 3 (1; 8) Stosowane preparaty: <ul style="list-style-type: none"> • 177Lu – 53%; Y90 – 46% • DOTATATE – 91%,; DOTATOC – 8% Dawkowanie</p> <table border="1" data-bbox="707 604 1094 761"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dawka/cykl [Med.]</th> <th>Dawka kumulacyjna [Med.]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y90</td> <td>3, 75 GBq</td> <td>7,35 GBq</td> </tr> <tr> <td>177Lu</td> <td>7,4 GBq</td> <td>22 GBq</td> </tr> </tbody> </table>		Dawka/cykl [Med.]	Dawka kumulacyjna [Med.]	Y90	3, 75 GBq	7,35 GBq	177Lu	7,4 GBq	22 GBq	<p>Odpowiedź na leczenie (N=151): <ul style="list-style-type: none"> • CR – 5% • PR – 14% • MR – 0,5% SD: 48% PD: 10% OS (średnia): <ul style="list-style-type: none"> • Od diagnozy: 213 msc [okres obserwacji (1; 230 msc)] • Od rozpoczęcia PRRT: 87 msc [okres obserwacji (1; 92 msc)] • Mediana nie została osiągnięta • Stosowanie innych schematów leczenia przed rozpoczęciem PRRT nie miało wpływu na OS. Zgon: 6,4 % (19/297) Najlepsze wyniki uzyskiwano w podgrupach G1 i G2. </p>
	Dawka/cykl [Med.]	Dawka kumulacyjna [Med.]										
Y90	3, 75 GBq	7,35 GBq										
177Lu	7,4 GBq	22 GBq										

*u większości pacjentów stosowano więcej niż 1 terapię

5.5. Odnalezione przeglądy systematyczne

Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych wskazują, że terapia z użyciem znakowanych izotopowo analogów somatostatyny daje dobre efekty w postaci odpowiedzi klinicznej na leczenie, oraz charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa.

Tabela 24. Opis odnalezionych przeglądów systematycznych dotyczących ocenianej technologii.

	Australia Synopsis	Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH	Gulenchyn 2012
Kryteria włączenia	Populacja: NET Interwencja: analogi somatostatyny znakowane radioizotopowo (PRRT)	Populacja: przerzutowy, nieoperacyjny NET, z ekspresją receptorów somatostatyny Interwencja: analogi somatostatyny znakowane: 90Y, 177Lu Pozostałe: >50 pacjentów	Populacja: Zaawansowany NET Interwencja: 111In-DTPAOC, 111In-DOTATATE, 90Y-DOTATOC, 90Y-DOTALAN, 90Y-DOTATATE, 177Lu-DOTATOC, 177Lu-DOTATATE Pozostałe: badania prospektywne (>30 pacjentów), retrospektywne (>100 pacjentów) Punkty końcowe: odpowiedź na leczenie, PFS, OS, QOL, działania niepożądane Pełne teksty dostępne
wnioski	Dostępne dowody wskazują na wysoką skuteczność terapii PRRT w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, progresywnym NET. Pomimo niskiego odsetka pacjentów z odpowiedzią całkowitą, częstość występowania częściowej odpowiedzi oraz stabilizacji choroby jest duża. Działania niepożądane hematologiczne oraz nerkowe występują stosunkowo rzadko.	Zastosowanie analogów somatostatyny znakowanych 90Y lub 177Lu wydaje się być obiecującą technologią w świetle wyników badań. Konieczne są jednak dalsze badania ukierunkowane na bezpośrednie porównanie z innymi technologiami medycznymi. Autorzy przeglądu podkreślają korzystny profil bezpieczeństwa terapii PRRT, poważne działania niepożądane występowały rzadko i dotyczyły pacjentów przyjmujących wysokie dawki.	Autorzy nie zidentyfikowali przeglądów systematycznych, wytycznych klinicznych opartych na przeglądzie systematycznym oraz randomizowanych badań klinicznych. Do analizy włączone zostały badania typu <i>case series</i> . Dobrej jakości badania randomizowane są potrzebne w celu oceny efektywności PRRT.
źródła	AustHealth, Australian Medical Index, CINAHL, Cochrane Library, Current Contents, Embase, Pre-Medline and Medline, PysciNFO, RACS electronic library	Medline via Ovid, Embase, The Cochrane Library, NHS-CRD-HTA (INAHTA) do 04.02.2010	MEDLINE, EMBASE 01.1998 – 11.2010. The Cochrane Library (to Issue 10, 2010). <i>Standards and Guidelines Evidence Inventory of Cancer Guidelines</i> .

5.6. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

W celu odnalezienia dodatkowych informacji przeszukano strony internetowe następujących instytucji:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Komunikaty URPL),
- Europejska Agencja Leków (*European Medicines Agency - EMA*) oraz
- Agencja ds. Żywności i Leków USA (*Food and Drug Administration*) (analizy FDA).

Nie odnaleziono żadnych komunikatów dot. bezpieczeństwa stosowania znakowanych radioizotopowo analogów somatostatyny.

5.7. Ograniczenia oceny i wnioski analityków

Ograniczenia:

- Nie odnaleziono jakichkolwiek badań RCT oceniających skuteczność lub bezpieczeństwo znakowanych radioizotopowo analogów somatostatyny u pacjentów z nieoperacyjnymi GEP NET. Jedyne odnalezione badania to próby niekomparatywne, typu case series.

- Przy interpretowaniu wyników badań włączonych do analizy należy mieć na uwadze, że istniały znaczące różnice w stopniu zaawansowania choroby, a także we wcześniej stosowanych terapiach u pacjentów uczestniczących w poszczególnych badaniach w momencie rozpoczynania PRRT oraz różnice w sposobie pomiaru punktów końcowych. Ponadto, nierzadko wraz z dłuższym okresem obserwacji, analiza obejmowała coraz to mniejszą, i mniej reprezentatywną próbę.

- W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano jednak badania, do których włączano heterogenne populacje obejmujące pacjentów z różnymi typami guzów neuroendokrynych. Zdecydowano się zatem na uwzględnienie badań, w których tylko część pacjentów posiada GEP NET. W analizie wyniki podawano na populację ogółem (NET) oraz dla subpopulacji GEP NET, jeśli sposób prezentacji wyników przez autorów badania na to pozwalał.

- Analiza protokołów włączonych badań wykazała różnice w praktyce klinicznej pomiędzy ośrodkami, w których stosowana jest analizowana terapia. Heterogeniczność ta dotyczy przede wszystkim: rodzaju izotopu, rodzaju analogu somatostatyny, indywidualnych/skumulowanych dawek, odstępu pomiędzy kursami/ liczbą kursów, kryteriów włączenia/wykluczenia, stosowanych metod leczenia przed terapią, (w szczególności chemioterapii), metod oceny skuteczności interwencji. Tak duża heterogeniczność (zarówno w ramach jednego badania jak i pomiędzy badaniami) utrudnia odpowiedź na pytania, którzy pacjenci czerpią największe korzyści z terapii.

- W przypadku badań polskich, możliwe, że pacjenci z poszczególnych publikacji pokrywali się.

Wnioski:

Odnaleziono 3 wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne, w których uwzględniono całą populację NET, niezależnie od lokalizacji, a także różne znakowane analogi somatostatyny (poza Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH, w którym uwzględniono tylko analogi somatostatyny znakowane: 90Y, 177Lu). Wszystkie prace podkreślają brak dowodów wysokiej jakości oceniających efektywność kliniczną PRRT w NET, jednak na podstawie aktualnie dostępnych badań o niższej wiarygodności, można już, wg 2 z nich, wnioskować o obiecującej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa.

Wyniki przeglądu opartego na badaniach pierwotnych o umiarkowanej jakości (niekomparatywne, typu case series), ale wysokiej wiarygodności zewnętrznej, pokazały, iż PRRT jest terapią o obiecującej skuteczności mierzonej istotnymi klinicznie punktami końcowymi takimi jak odpowiedź na leczenie, przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji.

Występujące działania niepożądane (głównie nerkowe oraz hematologiczne) nie przewyższają korzyści z otrzymywanego leczenia, profil bezpieczeństwa terapii jest zatem akceptowalny.

Odnalezione dodatkowo badanie *Horsch 2013*, będące analizą danych z niemieckiego rejestru pacjentów z wysoko zróżnicowanymi guzami neuroendokrynymi (N=297), poddanych terapii PRRT (1-8 cykli) z użyciem itru-90 albo lutetu-177, nie odbiegało wynikami od pozostałych badań uwzględnionych w AKL.

6. Opinia NFZ

W odpowiedzi na prośbę o udostępnienie danych kosztowych dla rozpoznań będących przedmiotem oceny, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej Prezes NFZ przekazał następujące dane odnośnie kosztów poniesionych przez płatnika związanych z udzielaniem świadczeń polegających na podaniu 90Y-DOTATATE lub 177Lu-DOTATATE w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Tabela 25. Wartość udzielonej refundacji [PLN] za ostatnie 2 lata dla unikalnych numerów PESEL z przyporządkowaniem do kodu rozpoznania

ICD-10	DOTA TATE+90Y						DOTA TATE+177Lu					
	2012			01-08. 2013			2012			01-08. 2013		
	liczba PESEL	Liczba zgód	Wartość	liczba PESEL	Liczba zgód	Wartość	Liczba PESEL	Liczba zgód	Wartość	liczba PESEL	Liczba zgód	Wartość
C17	1	1	11 685	2	3	31 564,26						
C17.8	1	2	15 498	2	3	38 745				1		
C17.9	6	7	77 490	4	4	92 988	2	2	40 098	3	3	60 147
C18				1	1	10 677,63						
C20	1	2	23 370	1	1	10 677	1	1	20 049	1	1	20 049
C25	2	5	58 425									
C25.4	4	5	85 239	5	6	77 490	3	4	80196	6	6	200 490
C34.9	1	2	30 996	3	5	77 490	1	1	20 049	2	2	40 098
C73	2	2	23 370	2	2	22 362,63						
C74.0												
C74.1				1	2	30 996				1		
C75.9	30	1	11 685		17	283 390						
C80	14	21	224721	4	10	139482	7	7	140343	4	4	80196
Suma łącznie	61	47	550794	23	51	784298,26	28	21	421029	36	32	781960

Z przedstawionych w powyższej tabeli danych wynika, że w 2012 roku 90Y-DOTATATE oraz 177Lu-DOTATATE leczono 89 pacjentów na łączną sumę 971823 PLN. Należy zwrócić uwagę, iż w większości przypadków chorzy w otrzymali terapię 90Y-DOTATATE więcej niż 1 raz. Natomiast w okresie od stycznia do sierpnia 2013 roku wnioskowanymi technologiami leczono 39 pacjentów na łączną sumę 1566258,26 PLN. Najczęściej wnioskowanym wskazaniem było rozpoznanie C80 (nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia). W systemie sprawozdawczo-rozliczeniowym NFZ nie odnaleziono informacji na temat finansowania 90Y-DOTATATE lub 177Lu-DOTATATE u chorych z rozpoznaniem C74.0 (kora nadnerczy).



7. Opinia ekspertów klinicznych

Z prośbami o opinię zwrócono się do Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie chirurgii onkologicznej oraz do innych ekspertów klinicznych z dziedziny onkologii, endokrynologii i gastroenterologii, zidentyfikowanych przez analityków AOTM jako posiadających doświadczenie w stosowaniu ocenianej interwencji. Otrzymano opinie od 2 na 7 ankietowanych ekspertów klinicznych.

Zasadność finansowania

Stanowiska własne ekspertów względem zasadności finansowania przedmiotowego świadczenia przedstawiono w tabeli poniżej, a odpowiedzi na pozostałe pytania skierowane do ekspertów w związku z niniejszą oceną, w tym opinie dotyczące liczebności populacji oraz przewidywanych barier dostępności świadczenia załączono w materiałach dodatkowych dla niniejszej oceny.

Tabela 26. Opinie ekspertów: zestawienie stanowisk w sprawie zasadności finansowania świadczenia

Ekspert	Opinia
	<p>„W oparciu o dostępne piśmiennictwo i doświadczenia własne uważam iż leczenie z zastosowaniem schematu DOTATATE-Y90 oraz DOTATATE-177LU, w spełniającej wymagane do tego kryteria grupie pacjentów wydłuża okres przeżycia, poprawia komfort życia i jak najbardziej powinno być finansowe za środków publicznych”.</p> <p>„Wybór radioizotopu stosowanego w terapii izotopowej związany jest z własnościami fizycznymi 90Y oraz 177Lu i w związku z powyższym w przypadku dużych zmian nowotworowych stosowany jest zwykle analog somatostatyny znakowany Y, a w przypadku zmian małych lub mi kro prze rzutów analog znakowany 177Lu, bądź połączenie "Y oraz 177Lu. Należy podkreślić, że nie przeprowadzono dotychczas randomizowanych badań oceniających przewagę leczenia z użyciem jednego ze stosowanych radioizotopów nad drugim. Van Vliet i wsp. przeprowadzili analizę wyników terapii z zastosowaniem analogów somatostatyny znakowanych 90Y oraz 177Lu prowadzonej w różnych ośrodkach. W oparciu o dane podawane przez autorów poszczególnych publikacji nie stwierdzono różnic w odpowiedzi na leczenie zależnych od rodzaju zastosowanego radioizotopu - odsetek całkowitych i częściowych remisji był podobny w grupach leczonych z zastosowaniem analogów somatostatyny znakowanych 90Y i analogów znakowanych 177Lu”.</p> <p>Ekspert wskazuje, że DOTATATE +177Lu nie ma zastosowania w leczeniu rozpoznania C74.1 nowotwór złośliwy (rdzeń nadnerczy) w którym stosowanie jest leczenie z użyciem metajodobenzylguanidyna znakowana jodem (I31I); C73 nowotwór złośliwy tarczycy (leczenie I131 w zależności od rozpoznania histopatologicznego oraz stwierdzenia jod chwytności); C74.0 nowotwór złośliwy (kora nadnerczy) – zwykle stosowany jest stosowany Mitotan.</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p>
	<p>Leczenie znakowanymi analogami somatostatyny stanowi skuteczną metodę leczenia NET. Produkcja radiofarmaceutyku w Polsce pozwala na ograniczenie kosztów leczenia. Alternatywne metody leczenia (inhibitory mTOR, inhibitory kinaz tyrozynowych) są znacznie mniej korzystne ekonomicznie, dodatkowo wiążą się z długotrwałym (do progresji) stosowaniem leczenia.</p>

Eksperci od których otrzymano opinie zgodni co do zasadności finansowania ze środków publicznych leczenia znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny, wskazując na skuteczność tej metody w terapii zaawansowanych, nieresekcyjnych lub progresywnych NET.

8. Kluczowe informacje i wnioski

1. Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 8 sierpnia 2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-1/DJ/13 (data wpływu do AOTM 9 sierpnia 2013 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie zasadności usunięcia bądź zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego:

- podanie schematu DOTATATE+90Y w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; w zakresie kodów ICD-10: C17, C17.8, C17.9, C18, C20, C25, C25.4, C34.9, C74.0, C75.9, C80, C74.1, C73,
- podanie schematu DOTATATE+177Lu w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; w zakresie kodów ICD-10: C17.9, C18.0, C20, C25.4, C34.9, C74.0, C75.9, C80.

W dniu 15 października 2013 roku wpłynęło do Agencji zlecenie Ministra Zdrowia (znak: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13) z art. 31e dotyczące min. oceny zasadności usunięcia bądź zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego:

- DOTATATE+ 90Y/177Lu we wskazaniu określonym kodami ICD-10: C17, C20, C26, C73, C74.0, C75,9;
- DOTATATE+177Lu we wskazaniu określonym kodami ICD-10: C80, C74.1;
- DOTATATE+ 90Y we wskazaniu określonym kodami ICD-10: C17.2, C18.1.

Przygotowano raport skrócony, zawierający analizę efektywności klinicznej i poszerzoną analizę bezpieczeństwa, przegląd rekomendacji klinicznych oraz refundacyjnych, raport uzupełniono o opinie ekspertów klinicznych a także dane NFZ.

2. Problem zdrowotny

Guzy neuroendokrynne, NET (ang. *neuroendocrine tumos*) są rzadkimi, wolno rosnącymi nowotworami, wywodzącymi się z gruczołów wewnętrznego wydzielania z grup komórek endokrynnych obecnych wewnątrz tkanek gruczołowych oraz z komórek z rozproszonego układu endokrynego. Nowotwory NET są rzadkimi nowotworami, których diagnostyka jest często problematyczna. Według polskich wytycznych leczenia guzów NET, zapadalność na te nowotwory wynosi obecnie 3 przypadki na 100 tys. osób rocznie, i wykazuje tendencję wzrostową. Wzrost ten jest tłumaczony przede wszystkim coraz lepszymi i bardziej dostępnymi metodami diagnostycznymi.

Najliczniejszą grupę guzów neuroendokrynnych stanowią guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (ang. gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, GEP-NET), które stanowią 70% wszystkich guzów NET i 2% wszystkich nowotworów przewodu pokarmowego. GEP NET mogą być czynne (w ok. 50% przypadków) lub nieczynne hormonalnie. Mogą występować pojedynczo lub w przebiegu zespołów mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej.

Najczęściej występującymi guzami GEP NET są rakowiaki (58% wszystkich czynnych hormonalnie). Guzy te występować mogą w jelicie cienkim, trzustce, jądrach, jajnikach i płucach, choć w części prac termin „rakowiak” odnosi się do guza pochodzącego z komórek środkowego odcinka cewy jelitowej, wydzielającego dużą ilość serotoniny (w mniejszym stopniu histaminy, kortykotropiny, dopaminy, substancji P, prostaglandyny, kalikreiny i motyliny).

Guzy GEP NET są w większości złośliwe (z wyjątkiem insulinoma), jednak stopień ich złośliwości jest bardzo zróżnicowany w zależności od rodzaju guza. Mogą dawać przerzuty drogą krwi i chłonki do wątroby, kości, węzłów chłonnych. Przerzuty do kości i wątroby są najczęstszą przyczyną zgonu pacjentów, przeżycie 5-letnie osiąga mniej niż 50% tych chorych. Niekorzystne rokowniczo są ponadto wiek powyżej 50 r.ż, płeć męska, umiejscowienie zmiany w trzustce bądź jelicie grubym, wielkość zmiany i głębokość wnikięcia tkanek, obecność objawów klinicznych w chwili rozpoznania. Podobnie, rokowanie pogarszają niemożność leczenia operacyjnego, duże stężenie markerów aktywności choroby (chromograniny, 5-HIAA, gastryna, ACTH) oraz wysokie wartości wskaźników proliferacyjnych.

Przyjmuje się, że guzy neuroendokrynne okrężnicy mają najgorsze rokowanie spośród wszystkich GEP NET układu pokarmowego. Pięcioletnie przeżycie dotyczy 33–60% pacjentów.

Mediana 5-letniego przeżycia dla guzów NET G1/G2 zaawansowanych miejscowo, regionalnie i systemowo wynosi odpowiednio 223, 111 i 33 miesiące, natomiast dla guzów G3/G4 odpowiednio 34, 14 i 5 miesięcy. Stwierdzono także silną korelację między czasem przeżycia, a miejscem pierwotnego wystąpienia nowotworu z najgorszymi prognozami dla pacjentów z guzami wątroby, żołądka oraz okrężnicy. Dłuższą przeżywalność obserwowano u pacjentów z guzami odbytu, trzustki czy wyrostka robaczkowego

3. Opis ocenianego świadczenia i sposób jego finansowania

Leczenie izotopowe może być przeprowadzone jedynie u chorych z wysoką ekspresją receptora dla somatostatyny, potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym. Najlepsze efekty terapeutyczne osiąga się u chorych wykazujących wysoką ekspresję receptora dla somatostatyny we wszystkich znanych ogniskach nowotworowych (III klasa gromadzenia (w przypadku zmian zlokalizowanych w wątrobie klasa IV)). Jeśli nie wszystkie ogniska nowotworowe gromadzą radiopeptyd lub stwierdza się duże ogniska martwicy, celem leczenia jest efekt paliatywny pod postacią wydłużenia czasu przeżycia bez progresji choroby nowotworowej oraz zmniejszenie objawów choroby nowotworowej (np. bólu, objawów zespołu rakowiaka).

Zasada leczenia polega na podaniu znakowanych radioizotopem analogów somatostatyny, które łączą się one w sposób wybiórczy z komórkami nowotworowymi, natomiast promieniowanie jonizujące powoduje ich uszkodzenie (uszkodzenie jednoniciowe lub dwuniciowe DNA). Zaletą tej metody jest zjawisko „cross fire” polegające na działaniu promieniowania nie tylko na komórkę, z którą połączyła się cząsteczka analogu, ale również na inne komórki znajdujące się w promieniu kilku milimetrów. Dzięki temu skuteczność leczenia jest znacznie większa. Leczenie przeprowadza się z reguły w 4–5 cyklach w odstępach co 6–12 tygodni. Maksymalna aktywność całkowita przy leczeniu analogami znakowanymi ⁹⁰Y wynosi 32 GBq, dla ¹⁷⁷Lu - 29,6 GBq.

Leczenie NET znakowanymi radioizotopowo analogami SST było finansowane dotychczas jako zgoda na leczenie w ośrodkach zagranicznych (ok. 7 tys. €/kurs, koszt całej terapii to ok. 28 tys. €) lub jako świadczenie za zgodą płatnika (do 2009 roku) lub jako hospitalizacja zachowawcza bez wskazania wykonanej procedury. Możliwe jest także finansowanie PRRT w ramach chemioterapii niestandardowej.

4. Świadczenia alternatywne finansowane ze środków publicznych

Odnalezione rekomendacje wskazują, iż podstawową leczeniem NET jest zabieg chirurgiczny, jednakże w wielu przypadkach ze względu na znaczny stopień zaawansowania choroby metoda ta nie może być stosowana.

Podstawową rolę w leczeniu farmakologicznym NET odgrywają analogi SST (oktreotyd, lanreotyd) hamujące progresję choroby oraz pozwalające na kontrolowanie objawów choroby w guzach hormonalnie czynnych. Zalecenia do stosowania SSTA różnią się zależnie od stopnia zaawansowania oraz umiejscowienia guza (wytyczne PSGN, NANETS). Analogii SST mogą być stosowane w połączeniu z ewerolimusem.

Chemioterapia GEP NET ma zastosowanie w zaawansowanym stadium choroby. W rakach neuroendokrynnych chemioterapię można rozważyć w sytuacjach nawrotu po leczeniu chirurgicznym lub pierwotnego uogólnienia. Podjęcie chemioterapii powinno być uzależnione od lokalizacji, stopnia zaawansowania i indeksu proliferacji nowotworu, a także poprzedzone rozważeniem innych opcji leczenia, takich jak bioterapia.

W guzach o niskim indeksie proliferacji wskazane są kombinacje leków: streptozocyna oraz 5-fluorouracyl lub/ oraz doksorubicyna, natomiast przy nowotworach z wysokim indeksem proliferacyjnym stosuje się cisplatynę lub karboplatynę z etopozydem. Innymi substancjami stosowanymi w

chemioterapii są między innymi: paklitaksel, irynotekan, oksaliplatyna, fluorouracyl z folianem wapnia, kapecytabina, dakarbazyna, cyklofosamid oraz temozolomid.

Natomiast farmakoterapia INF- α (w Polsce nie finansowany) ze względu na większą liczbę działań niepożądanych stanowi leczenie II rzutu. Inne substancje lecznicze, jak sunitynib, są stosowane głównie w leczeniu NET trzustki, w monoterapii lub w terapii skojarzonej m.in. z oktreotydem.

W świetle dostępnych danych naukowych oraz opinii ekspertów uznano, iż najlepszymi komparatorami dla ocenianego świadczenia, finansowanymi ze środków publicznych i stosowanymi w aktualnej praktyce klinicznej będzie chemioterapia systemowa w schemacie streptozotocyna z fluorouracylem i/lub doksorubicyną.

5. Ocena kliniczna

Celem analizy klinicznej były ocena efektywności i bezpieczeństwa stosowania schematów 90Y-DOTATATE, 177Lu-DOTATATE, oraz 90Y-/177Lu-DOTATATE u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi. Do analizy klinicznej włączono 16 badań (Kunikowska 2013, Gupta 2012, Pach 2012, Kunikowska 2011, Sowa-Staszczak 2011a, Sowa Staszczak 2011b, Sansovini 2010, Bodei 2011, Ezziddin 2011, Ćwikła 2010, Sward 2010, Van Essen 2010, Seregini 2010, Ćwikła 2009, Kwekkeboom 2008, Hubalewska-Dydejczyk 2008).

90Y-DOTATATE

Przeżywalność całkowita (OS) oceniana była w 6 badaniach (Kunikowska 2013, Kunikowska 2011, Sowa-Staszczak 2011a, Sowa-Staszczak 2011b, Ćwikła 2010 oraz Ćwikła 2009). Wartości median OS w odnalezionych badaniach były zbliżone i wahały się od 22 msc do 26,2 msc. W badaniu Sowa-Staszczak 2011a mediana OS nie została osiągnięta. Wartość OS była również raportowana w postaci średniej (16 ± 9 msc, badanie Sowa-Staszczak 2011b) oraz zakresu występujących wartości (22,0-34,2 msc, badanie Kunikowska 2013). Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wyznaczane było w 4 badaniach (Kunikowska 2013, Kunikowska 2011, Sowa-Staszczak 2011a, Sowa-Staszczak 2011b, Ćwikła 2010, Ćwikła 2009). W badaniu Kunikowska 2013 mediana wartości PFS mieściła się w zakresie od 17,0 msc do 37,0 msc, natomiast w badaniach Ćwikła 2010 oraz Ćwikła 2009 wynosiła odpowiednio 17 msc (95%CI: 16,4 – 21,2) i 20 msc (95%CI: 16,0 – 22,4). Wartość czasu do progresji choroby (TtP) wynosiła średnio 12 ± 9 msc (Sowa-Staszczak 2011b), natomiast mediana przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) odpowiednio 21,4 msc (Kunikowska 2011). Ponadto, zidentyfikowano 7 badań (Kunikowska 2013, Kunikowska 2011, Sowa Staszczak 2011a, Sowa-Staszczak 2011b, Ćwikła 2010, Ćwikła 2009), w których oceniano odpowiedź radiologiczną na leczenie przy wykorzystaniu kryteriów RECIST. Odsetek pacjentów ze stabilizacją choroby (SD) w 12 miesięcznym okresie obserwacji był zbliżony we wszystkich badaniach i wynosił od 47% do 56%. Po 24 miesięcznym okresie obserwacji SD wynosiło 50% zarówno w badaniu Kunikowska 2011 jak i badaniu Ćwikła 2010, natomiast w badaniu Ćwikła 2009 wynosił 61%. W badaniu Sowa-Staszczak 2011b po średnim czasie obserwacji 19 ± 13 msc SD wynosiło 42,9%, z kolei w badaniu Hubalewska-Dydejczyk 2008 odsetek pacjentów z SD wyniósł 30% (nie podano okresu obserwacji). Progresja choroby (PD) po 12 msc obserwacji w zależności od badania wynosiła od 8 msc do 12 msc. PD po 24 msc obserwacji wyniosło 22% i 27% odpowiednio dla badań Kunikowska 2011 oraz Ćwikła 2010, znacząco mniejszy odsetek uzyskano w badaniu Ćwikła – 6%. Odsetek PD po średnim czasie obserwacji 19 ± 13 msc w badaniu Sowa-Staszczak 2011b wyniósł 35,7%, w badaniu Hubalewska-Dydejczyk 2008 odsetek ten wyniósł 26%. Odpowiedź częściowa (PR) oceniana była w 5 badaniach (Sowa-Staszczak 2011a, Sowa-Staszczak 2011b, Ćwikła 2010, Ćwikła 2009 oraz Hubalewska-Dydejczyk 2008). Odsetek pacjentów z PR po 12 miesięcznym okresie obserwacji wynosił od 31% do 44%. Wyniki dla 24-miesięcznego okresu obserwacji były dostępne dla badania Ćwikła 2010 oraz Ćwikła 2009 i wynosiły odpowiednio 23% i 43%. W badaniu Sowa-Staszczak 2011b (średni okres obserwacji 19 ± 13 msc) odsetek pacjentów z PR wyniósł 21,4%, natomiast w badaniu Hubalewska-Dydejczyk 2008 wyniósł 43% (brak informacji o długości okresu obserwacji). W badaniu Kunikowska 2013 oraz Kunikowska 2011 oceniano regresję choroby (RD) przy wykorzystaniu skali RECIST, jednak nie określono jak w tym wypadku definiowana była regresja. Wartość RD po 12 msc obserwacji wynosiła 29% oraz 20% odpowiednio dla

badania Kunikowska 2013 oraz Kunikowska 2010. W 12-miesięcznym okresie obserwacji odsetek zgonów wśród pacjentów stosujących 90Y-DOTATATE w zależności od badania wynosił od 9% do 16% (Kunikowska 2013, Sowa-Staszczak 2011a, Kunikowska 2011). Ponadto, odpowiedź kliniczną na leczenie schematami 90Y-DOTATATE oceniano w badaniach Ćwikła 2010 oraz Ćwikła 2009. Odsetek pacjentów z SD po 12 msc wynosił 16% i 24% odpowiednio dla badań Ćwikła 2010 oraz Ćwikła 2009, z kolei po 24 msc odsetki te wynosiły odpowiednio 36% i 50%. PD po 12 msc i 24 msc obserwacji odnotowano odpowiednio u 20% i 27% pacjentów z badania Ćwikła 2010 oraz 12% i 11% pacjentów z badania Ćwikła 2009. Odpowiedź częściowa po 12 msc obserwacji wystąpiła u 64% pacjentów zarówno w Badaniu Ćwikła 2010 jak i w badaniu Ćwikła 2009, dla 24 msc okresu obserwacji wartości te wynosiły odpowiednio 36% i 39%. Informacje na temat bezpieczeństwa stosowania schematu 90Y-DOTATATE wg. kryteriów WHO zostały przedstawione w 6 badaniach (Kunikowska 2013, Kunikowska 2011, Sowa-Staszczak 2011a, Sowa-Staszczak 2011b, Ćwikła 2010, Hubalewska-Dydejczyk 2008) na populacji polskiej. Toksyczność hematologiczna, rozumiana jako trombocytopenia (PLT↓), leukocytopenia (WBC↓) oraz anemia (Hb↓), stopnia III występowała u 3%-16% pacjentów w zależności od badania. Natomiast toksyczność hematologiczna stopnia IV występowała u niewielkiego odsetka osób (2% w badaniu Ćwikła 2010) bądź nie występowały w ogóle. W zdecydowanej większości przypadków toksyczność hematologiczna miała charakter przemijający. Toksyczność nerkowa związana była ze wzrostem stężenia kreatyniny, toksyczność st. III wg klasyfikacji WHO występowała u 4-5% (Kunikowska 2013, Kunikowska 2011) natomiast st. IV u 3-4% (Kunikowska 2013, Ćwikła 2010).

177Lu-DOATATE

Schemat 177Lu-DOTATATE podawany był w 6 badaniach włączonych do przeglądu (Kunikowska 2013, Sansovini 2012, Bodei 2011, Ezziddin 2011, van Essen 2010, Kwekkeboom 2008). W przypadku 2 badań (Sansovini 2013, Bodei 2011) mediana OS nie została osiągnięta. W większości badań wartość mediana OS mieściła się w granicach 42,1-51,0 msc. PFS było wyznaczane w 4 badaniach (Kunikowska 2013, Sansovini 2013, Ezziddin 2011, Kwekkeboom 2008). W badaniach Ezziddin 2011 oraz Kwekkeboom 2008 uzyskano zbliżone wartości median PFS odpowiednio 35 msc i 33 msc. W badaniu Sansovini 2013 w populacji pacjentów otrzymujących wyższą dawkę 177-Lu-DOTATATE mediana PFS nie została osiągnięta, natomiast w populacji pacjentów otrzymujących niższą dawkę mediana PFS wyniosła 20 msc (19-32 msc), z kolei w badaniu Kunikowska 2013 wartość PFS wynosiła 25,2 msc. Wartość TtP wyznaczana była w 3 badaniach (Bodei 2011, van Essen 2010, Kwekkeboom 2008), wartości median wyniosły odpowiednio 36 msc, 27 msc oraz 40 msc. Odpowiedź radiologiczna na leczenie była oceniana w 6 badaniach (Sansovini 2013, Bodei 2011, Ezziddin 2011, Sward 2010, van Essen 2010, Kwekkeboom 2008), wykorzystano kryteria oceny RECIST lub SWOG. Odsetek pacjentów z SD ocenianym w skali RECIST wynosił 50% po 5 msc obserwacji (Sward 2010) oraz 26% po 24 msc obserwacji (Bodei 2011). Odsetek pacjentów z SD ocenianym w skali SWOG wynosił 35% po 3 msc obserwacji (Kwekkeboom), 30% po 5 msc obserwacji (van Essen 2010), 52% po 24 msc obserwacji (Sansovini 2013) oraz 38,1% po 32 msc (mediana) obserwacji (Ezziddin 2011). Z kolei, odsetek pacjentów z PD ocenianym w skali RECIST wynosił 13% po 5 msc obserwacji (Sward 2010) i 18% po 24 msc obserwacji (Bodei 2011). Natomiast, odsetek pacjentów z SD ocenianym w skali SWOG wynosił 20% po 3 msc obserwacji (Kwekkeboom), 45% po 5 msc obserwacji (van Essen 2010), 19% po 24 msc obserwacji (Sansovini 2013) oraz 11,9% po 32 msc (mediana) obserwacji (Ezziddin 2011). Odsetek pacjentów z PR mierzonym w skali RECIST wyniósł 38% po 5 msc obserwacji (Sward 2010) oraz 27% po 24 msc (Bodei 2011). Z kolei, pacjenci z PR ocenianym w skali SWOG stanowili 28% po 3 msc obserwacji (Kwekkeboom 2008), 6% po 5 msc (van Essen 2010), 21% po 24 msc (Sansovini 2013) oraz 33,3% po 32 msc (mediana) obserwacji (Ezziddin 2011). W badaniu Sward 2010 nie uzyskano całkowitej odpowiedzi na leczenie, u któregośkolwiek z pacjentów natomiast w badaniu Bodei 2011 dla 24-miesięcznego okresu obserwacji odsetek ten wynosił 2%. Odsetek pacjentów z CR ocenianym wg kryteriów SWOG wyniósł 2% dla 3 msc obserwacji (Kwekkeboom 2008), 8% dla 24 msc obserwacji (Sansovini 2013) oraz 4,8% dla 3 msc (mediana) obserwacji (Ezziddin 2011). Wysoki odsetek pacjentów z PD oraz niski odsetek pacjentów z PR w badaniu van Essen 2010 może mieć związek z włączaniem do badania pacjentów z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu schematem

DOTATATE. W skali SWOG oceniana była również odpowiedź minimalna (MR), odsetek pacjentów z MR wyniósł 16% dla 3 msc obserwacji (Kwekkeboom), 18% dla 5 msc obserwacji (van Essen 2010) oraz 11,9% dla 32 msc (mediana) obserwacji (Ezziddin 2011). Odpowiedź kliniczną na leczenie schematem ¹⁷⁷Lu-DOTATATE oceniono w badaniu van Essen 2010. Odsetki pacjentów z SD, PD, PR oraz MR po 5 msc obserwacji wynosiły odpowiednio 24%, 52%, 6% oraz 18%. W ocenie bezpieczeństwa stosowania schematu ¹⁷⁷Lu-DOTATATE wykorzystano 6 badań (Sansovini 2013, Gupta 2012, Bodei 2011, Sward 2010, van Essen 2010, Kwekkeboom 2008.) w zależności od badania ocenę przeprowadzano wg. kryteriów WHO bądź NCI CTC AE. Toksyczność hematologiczna stopnia III wg NCI CTC AE występowała u 19-20% (Bodei 2011, Sward 2010) pacjentów, natomiast toksyczność nerkowa stopnia III u 2% pacjentów (Sansovini 2012). Toksyczność hematologiczna stopnia III i IV wg WHO wystąpiła u odpowiednio 12% (van Essen 2010) pacjentów i 4,2% (Gupta 2012) pacjentów. W badaniu Kwekkeboom 2008 toksyczność hematologiczna st. III-IV, scharakteryzowana jako podostra, wystąpiła u 3,6% pacjentów.

90Y-/¹⁷⁷Lu-DOTATATE

Schemat 90Y/¹⁷⁷Lu-DOTATATE podawany był w 3 badaniach (Kunikowska 2013, Pach, Kunikowska 2011) prowadzonych z udziałem pacjentów z populacji polskiej. W badaniu Kunikowska 2013 wartości mediany OS mieściły się w zakresie od 49,8 msc do 52,8 msc. Natomiast w badaniu Kunikowska 2011 mediana OS nie została osiągnięta. Wartość PFS została również wyznaczona dla schematu leczenia 90Y/¹⁷⁷Lu-DOATATE w badaniu Kunikowska 2013, mediana PFS mieściła się w zakresie od 24,2 do 28,3 msc. Natomiast, mediana wartości EFS wyznaczona na podstawie badania Kunikowska 2011 wyniosła 29,4 msc. Ocena odpowiedzi radiologicznej w skali RECIST u pacjentów stosujących schemat 90Y/¹⁷⁷Lu-DOTATATE została przedstawiona w 3 badaniach (Pach 2012, Kunikowska 2011, Seregini 2010). Odsetek pacjentów z SD po 12 msc obserwacji wynosił 42% dla badania Pach 2012 oraz 64% dla badania Kunikowska 2013. Z kolei, po 18 msc obserwacji SD wynosiło 50% (Pach 2012) a po 24 msc obserwacji 53% (Kunikowska 2011). Natomiast w badaniu Seregini 2010 odsetek pacjentów z SD wynosił 27% (mediana czasu obserwacji to 6,6 msc). Odsetek pacjentów z PD po 12 msc obserwacji wyniósł 33% w badaniu Pach oraz 16% w badaniu Kunikowska 2011, natomiast po 18 msc i 24 msc obserwacji odpowiednio 8,3% (Pach 2012) oraz 21% (Kunikowska 2011). Odpowiedź częściowa ocenia była w badaniu Pach 2012 oraz Seregini 2010, odsetek pacjentów z PR po 12 msc i 18 msc obserwacji wyniósł odpowiednio 8,3% i 10% (Pach 2010). Natomiast dla mediany czasu obserwacji 6,6 msc odsetek pacjentów z PR wynosił 67% (Seregini 2010). W badaniu Kunikowska 2011 oceniano regresję choroby, po 12 msc i 24 msc obserwacji odsetek pacjentów z RD wynosił odpowiednio 12% i 5%. Po 12 miesiącach obserwacji odnotowano zgon u 17% pacjentów w badaniu Pach 2012 oraz u 21% pacjentów w badaniu Kunikowska 2011. Bezpieczeństwo stosowania schematu 90Y/¹⁷⁷Lu-DOTATATE oceniono na podstawie badania Pach 2012 oraz Kunikowska 2011, oceny dokonywano wg kryteriów WHO. Toksyczność hematologiczna st. III i IV wystąpiła jedynie w badaniu Pach 2012. Trombocytopenię III oraz IV stopnia odnotowano u odpowiednio 19% i 6% pacjentów, anemię st. III u 19% oraz leukocytopenię st. III u 6%.

6. Rekomendacje kliniczne i dotyczące finansowania ocenianej technologii

W ramach niniejszego przeglądu odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje dla zastosowania znakowanych radioizotopowo analogów SST w terapii NET. PRRT rekomendowane jest w leczeniu pacjentów z wysoką ekspresją receptora dla SST, potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym. Należy przy tym zauważyć, iż zagraniczne wytyczne odnoszą się do guzów neuroendokrynych bez względu na lokalizację; polskie stanowiska natomiast jako grupę docelową dla ocenianej terapii wskazują GEP NET.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania w serwisach internetowych: HAS, NICE, PTAC, CADTH, nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania odnoszących się do stosowania znakowanych radioizotopowo analogów somatostatyny w leczeniu guzów neuroendokrynych.

7. Status i warunki finansowania poza Polską

Zgodnie z opinią eksperta, analizowana procedura jest wykonywana w wielu krajach Europy oraz nielicznych krajach poza Europą. Główne ośrodki Europejskie leczenia PRRT to: Rotterdam (Holandia),

Bazyła (Szwajcaria) i Bad Berka (Niemcy). Ośrodki te wykonują PRRT komercyjnie dla chorych z całego świata, a koszt tego typu terapii (komercyjny) wynosi ok. 3x lub nawet 4x koszty leczenia w Polsce.

9. Piśmiennictwo

Rekomendacje kliniczne

1. PSGN 2010 - Kos-Kudła B. i in., Zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynych układu pokarmowego rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych. *Endokrynologia Polska* 2008; 59 (1): 41-56.
2. ESMO 2010 - Oberg K, Akerstrom G, G. Rindi, Jelic S. and On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2010; 21 (Supplement 5): v223-v227.
3. NTS 2012 - Ramage JK, Ahmed A, Ardill J et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012;61:6-32.
4. SHC-2012 – Publication of the superior Health Council NO 8838

Rekomendacje finansowe

1. Health Policy Advisory Committee on Technology Australia and New Zealand, Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) using somatostatin analogues to treat neuroendocrine tumors, Australia 2011.
2. Excellus, Medical Policy (Blue Cross Blue Shield), 2007.

Literatura

1. Anthony LB i in., The NANETS Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors (NETs), Well-Differentiated NETs of the Distal Colon and Rectum, *Pancreas* 2010, 39 (6): 767-774.
2. Bodei L, Ferone D. Introduction: Neuroendocrine tumors. *Journal of Endocrinological Investigations*. 2009.
3. Bolanowski M, Kos-Kudła B. Możliwości rozpoznawania i leczenia guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego. *Postepy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*. 2005; (59):48–55.
4. Bolanowski M. Guzy neuroendokryne jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego (zasady postępowania rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych). 2008; 59(1):87–96.
5. Boudreaux JP i in., The NANETS Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum, *Pancreas* 2010, 39 (6): 753-766.
6. Cancer Staging - National Cancer Institute-
<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/detection/staging> (30.7.2012).
7. Ćwikła J. Diagnostyka obrazowa guzów neuroendokrynych. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2(1):18–31.
8. Fave GD i in., ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Gastroduodenal Neoplasms, *Neuroendocrinology* 2012;95:74–87.
9. Fraenkel M et al. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012 Dec;26(6):691-703.
10. Gulenchyn KY, Yao X, Asa SL, Singh S, Law C. Radionuclide therapy in neuroendocrine tumours: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012 May;24(4):294-308.
11. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer*. 2008; 113(10):2655–2664.
12. Health Policy Advisory Committee on Technology Australia and New Zealand, Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) using somatostatin analogues to treat neuroendocrine tumors, Australia 2011.
13. Hörsch D, Ezziddin S, Haug A, Gratz KF, Dunkelmann S, Krause BJ, Schümichen C, Bengel FM, Knapp WH, Bartenstein P, Biersack HJ, Plöckinger U, Schwartz-Fuchs S, Baum RP. Peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine tumors in Germany: first results of a multi-institutional cancer registry. *Recent Results Cancer Res*. 2013;194:457-65.
14. Jarząb B, Krzyżanowska-Świniarska B, Płaczkiewicz-Jankowska E. Choroby rozproszonego

15. Jarzab B., Handkiewicz-Junak D. Najważniejsze zasady diagnostyki i leczenia w świetle aktualnych rekomendacji Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnych. Guzy neuroendokrynne - część II Medycyna Praktyczna - portal dla lekarzy 2010.
16. Jensen RT i in., ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes, *Neuroendocrinology* 2012;95:98–119.
17. Kos-Kudła B (red. nauk.), Guzy neuroendokrynne układu pokarmowego, Via Medica, Gdańsk 2010, str. 182.
18. Kos-Kudła B, Bolanowski M, Handkiewicz-Junak D, et al. [Diagnostic and therapeutic guidelines for gastrointestinal neuroendocrine tumors (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumors)]. *Endokrynologia Polska*. 2008; 59(1):41–56.
19. Kos-Kudła B. Diagnostyka i leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP NET). *Przegląd Gastroenterologiczny*. 2006; 1(1):3–9.
20. Kos-Kudła B. Guzy neuroendokrynne. *Endokrynologia Pol* 2004;55:492-499.
21. Kos-Kudła B. i in., Zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynnych układu pokarmowego rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych. *Endokrynologia Polska* 2008; 59 (1): 41-56.
22. Kos-Kudła B. Polskie zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynnych układu pokarmowego (GEP NET). *Przegląd Gastroenterologiczny*. 2006; 1(4):173–178.
23. Kulke MH i in., NANETS Treatment Guidelines, Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Stomach and Pancreas, *Pancreas* 2010, 39 (6): 735-752.
24. Marek B, Kajdaniuk D. Insulinoma – diagnostyka i leczenie. *Endokrynologia Polska*. 2007; 58(1):58–62.
25. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, et al. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*. 1992; 326(8):519–523
26. New and Emerging Health Technology Report Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) using somatostatin analogues to treat neuroendocrine tumours August HealthPACT Health Policy Advisory Committee on Technology Australia and New Zealand 2011
http://www.health.qld.gov.au/healthpact/docs/nehtr/WP040_PRRT_v1.1.pdf
27. Niederle Martin B, Hackl Monika, Kaserer Klaus, Niederle Bruno, Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters, *Endocrine-Related Cancer* (2010) 17 909–918
28. Oberg K, Akerstrom G, G. Rindi, Jelic S. and On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2010; 21 (Supplement 5): v223–v227.
29. Oberg K, Akerstrom G, G. Rindi, Jelic S. and On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2010; 21 (Supplement 5): v223–v227.
30. Öberg K, Kvols L, Caplin M, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Annals of Oncology*. 2004; 15(6):966–973.
31. Pach D, Sowa-Staszczak A, Kunikowska J, Królicki L, Trofimiuk M, Stefańska A, Tomaszuk M, Głowa B, Mikołajczak R, Pawlak D, Jabrocka-Hybel A, Hubalewska-Dydejczyk AB. Repeated cycles of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) – Results and side-effects of the radioisotope ⁹⁰Y-DOTA TATE, ¹⁷⁷Lu-DOTA TATE or ⁹⁰Y/¹⁷⁷Lu-DOTA TATE therapy in patients with disseminated NET. 2012 Jan;102(1):45-50. Epub 2011 Aug 30.
32. Pape UF i in., ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Neuroendocrine Neoplasms from the Jejunum-Ileum and the Appendix Including Goblet Cell Carcinomas, *Neuroendocrinology* 2012;95:135–156.

33. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology*. 2004; 80(6):394–424.
34. Ploekinger U, Kloepfel G, Wiedenmann B, Lohmann R; representatives of 21 German NET Centers, The German NET-registry: an audit on the diagnosis and therapy of neuroendocrine tumors, *Neuroendocrinology*. 2009;90(4):349-63. doi: 10.1159/000242109. Epub 2009 Sep 23.
35. Public summary of opinion on orphan designation Yttrium (90Y) edotreotide for the treatment of gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumours, EMA, 2010
36. Radiopeptidtherapie 90Yttrium und 177Lutetium Somatostatinanaloga zur Behandlung von inoperablen neuroendokrinen Tumoren Systematischer Review Decision Support Document Nr. 040 ISSN
37. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012;61:6-32.
38. Ramage JK, Davies AHG, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut*. 2005; 54(suppl 4):iv1–iv16.
39. Rindi G. WHO Classification of Tumours. *Tumori*. 2010;806–9.
40. Starzyńska T et al. Guzy neuroendokrynne jelita grubego (zasady postępowania rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych). *Endokrynologia Polska/Polish Journal of Endocrinology Tom/Volume 59; Numer/Number 1/2008*.
41. Szczelbawska D. Diagnostyka i leczenie guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego w świetle aktualnie obowiązujących standardów. *Pol. Merk. Lek.* 2007; 22(131):437–441.
42. Szczelbawska D. Diagnostyka i leczenie guzów neuroendokrynnych w świetle aktualnie obowiązujących standardów. *Pol. Mer. Lek.* 2007 XXII, 131 471.
43. układu wewnątrzwydzielniczego. W: *Choroby wewnętrzne*. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków
44. Vinik AI. Diffuse Hormonal Systems. *www.endotext.com* 2004:1-124.
45. Wojciechowski P, Wybora B, Ryś P, Analiza Problemu decyzyjnego, Zastosowanie znakowanych analogów somatostatyny w terapii nieoperacyjnych guzów pochodzenia neuroendokrynego o różnym umiejscowieniu, HTA Consulting, Kraków 2012.
46. Wojciechowski P, Wybora B, Ryś P, Analiza Problemu decyzyjnego, Zastosowanie znakowanych analogów somatostatyny w terapii nieoperacyjnych guzów pochodzenia neuroendokrynego o różnym umiejscowieniu, HTA Consulting, Kraków 2012.
47. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after „carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008; 26(18):3063–3072.
48. Gupta S.K., Singla S., Bal Ch., Renal and Hematological Toxicity Patients of Neuroendocrine Tumor After Peptide Receptor Radionuclide Therapy with 177Luc-DOTATATE, *Cancer Biotherapy and radiopharmaceuticals* 2012, Vol. 27, Nr 9, s. 593-599
49. Ćwikła J.B. i in., Evaluation of radiological and clinical efficacy of 90Y-DOTATATE therapy in patients with progressive metastatic midgut neuroendocrine carcinomas, *Pol J Radiol*, 2009; 74(1): 25-32
50. Kunikowska J. i in., Polish Experience in Peptide Receptor Radionuclide Therapy, *Theranostics, Gallium-68 and Other Radionuclides, Recent Results in Cancer Research*. 2013;194:467-78.
51. Sansovini M. i in, Treatment with Radiolabelled Somatostatin Analog 177Lu-DOTATATE for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumours, *Neuroendocrinology* 2013;97(4):347-54

10. Załączniki

- Załącznik 1.** Zlecenie MZ z dnia 8 sierpnia 2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13 (data wpływu do AOTM 9 sierpnia 2013 r.).
- Załącznik 2.** Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 15 października 2013 znak: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13.
- Załącznik 3.** Materiały opracowane w ramach postępowania przetargowego od firmy NUEVO HTA s.c.
- Załącznik 4.** Materiały opracowane na zlecenie POLATOM dla AOTM przez firmę HTA Consulting: Analiza problemu decyzyjnego. Zastosowanie znakowanych analogów somatostatyny w terapii nieoperacyjnych guzów pochodzenia neuroendokrynego o różnym umiejscowieniu.
- Załącznik 5.** Raport skrócony nr AOTM-DS-430-08-2011